AL. DUȚU • H. D. BOLOȘIU

reumatologie clinică

AL. DUȚU

DOCTOR ÎN MEDICINĂ
PROFESOR
CLINICA II MEDICALĂ
IMF CLUJ-NAPOCA

H. D. BOLOȘIU

DOCTOR ÎN MEDICINĂ
ȘEF DE LUCRĂRI
CLINICA II MEDICALĂ
IMF CLUJ-NAPOCA

reumatologie clinică

EDITURA DACIA CLUJ-NAPOCA, 1978

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Reumatismul, în sensul cel mai larg al termenului, poate fi considerat ca o „boală a fiecăruia", pe de o parte prin frecvența sa remarcabilă, iar pe de altă parte, prin costul social ridicat pe care îl implică limitarea capacității funcționale la vîrsta maximei productivități, și aplicarea mijloacelor complexe destinate să-l combată. Abordarea bolilor care alcătuiesc domeniul de preocupări al reumatologiei nu poate fi făcută de pe pozițiile unei singure specialități, ci constituie un exemplu, poate cel mai eclatant, de colaborare multidisciplinară. Această carte, destinată în primul rînd practicienilor din serviciile clinice și ambulatorii, își propune să sublinieze implicațiile multiple ale unor boli care au ca trăsătură comună afectarea aparatului locomotor și în primul rînd a articulațiilor.

Pentru oricine urmărește fenomenul dezvoltării științelor medicale aplicate este evident că, cu toate investițiile de inteligență și mijloace materiale, făcute în ultimii ani, nu există capitol de patologie în care numeroase și adesea importante necunoscute să nu facă dificilă tratarea sistematică și exhaustivă. Reumatologia, cu cunoscutele sale probleme, care încep chiar cu definirea, clasificarea, nomenclatura și încadrarea nozologică a suferințelor de care se ocupă, nu face excepție de la această regulă. Este motivul pentru care am evitat o dezbatere generală, și de valoare practică limitată, a problemei într-un capitol introductiv, recunoscînd cititorului dreptul și calitatea de a-și forma o părere proprie pe baza elementelor furnizate pe parcursul expunerii. Am acordat o extindere relativ mare tratării unor probleme de etiopatogenie la boli exemplare cum ar fi poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut și boala degenerativă articulară, aducînd în discuție pe scurt altele mai rare, dar care se ilustrează prin aspecte patogenetice și clinice insolite, capabile să stimuleze analogiile și eventual sintezele de concepție.

Țesutului conjunctiv în general, și celui articular în mod deosebit, i se recunoaște o anumită monotonie de reacție în procesele patologice. Această situație face ca tabloul clinic al majorității bolilor reumatice să prezinte numeroase elemente comune și relativ puține de diferențiere. Cele din urmă rămîn adesea de domeniul nuanțelor, ceea ce grevează diagnosticul cu un coeficient de dificultate resim-

Scanned with OKEN Scanner

ţit de fiecare practician. Ca urmare, am considerat necesar să oferim, ori de cîte ori a fost posibil, un sistem de criterii de diagnostic cu scopul de a contribui, în acest fel, la o unificare a metodologiei de cercetare pe plan naţional.

Tratamentul bolilor reumatice, cu remarcabila lor diversitate rezultată din tipul afectării articulare, stadiul evolutiv şi gradul de limitare funcţională, trebuie să fie opera colaborării mai multor specialităţi într-un efort conjugat care se suprapune trepiedului profilaxie—tratament—recuperare. Exigenţele impuse de cadrul acestei lucrări ne-au determinat să axăm prezentarea în special pe problemele cu care este confruntat clinicianul, adică pe aspectele curative propriu-zise. Am evitat aici discuţiile didacticiste şi prezentarea cunoştinţelor intrate demult în practica profesiunii, lăsînd loc aspectelor de concepţie, într-o încercare de legare a tratamentului de fiziopatologie, cu schiţarea unor tendinţe şi perspective. Cu foarte puţine excepţii, acelea care privesc mijloace de avangardă încă insuficient verificate, remediile medicamentoase indicate sînt cele produse sau acceptate pentru a fi utilizate în ţară.

Sîntem convinşi că cititorii vor şti să deosebească elementele certe de cele ipotetice, să desprindă pentru practica lor cotidiană idei de orientare şi mijloace de acţiune în combaterea acestor boli, adesea invalidante, în conformitate cu orientarea actuală a sistemului de ocrotire a sănătăţii în ţara noastră. Conştienţi de dificultatea sarcinii pe care ne-am asumat-o, invităm cititorul să parcurgă lucid şi cu îngăduinţă rîndurile ce urmează.

AUTORII

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

Cuvînt înainte 5

Capitolul 1

POLIARTRITA REUMATOIDĂ 11

Capitolul 2

BOLI REUMATICE ASEMĂNĂTOARE POLIARTRITEI REUMATOIDE. REUMATISMELE INFLAMATOARE CRONICE SERONEGATIVE 71

2.1. Spondilita anchilozantă 71
2.2. Artrita psoriazică 89
2.3. Reumatismul cronic fibros de tip Jaccoud 98
2.4. Sindroame artritice periodice și intermitente 102
2.4.1. Hidartroza intermitentă 102
2.4.2. Reumatismul palindromic 104
2.4.3. Artrita bolii periodice 109
2.5. Artropatiile enterale 113

Capitolul 3

BOLI DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV (COLAGENOZELE MAJORE) 118

3.1. Lupusul eritematos diseminat 118
3.2. Sclerodermia difuză 138
3.3. Polimiozita 147
3.4. Poliarterita nodoasă și variantele sale 153
3.5. Sindromul Sjögren 162

Capitolul 4

BOLI REUMATICE DE ORIGINE INFECȚIOSĂ SAU PRESUPUS INFECȚIOASĂ 169

4.1. Reumatismul articular acut 169
4.2. Sindromul Reiter 198
4.3. Sindromul Behcet 207

Capitolul 5

ARTROPATII METABOLICE 215

5.1. Guta 215
5.2. Condrocalcinoza articulară difuză (Pseudoguta) 229

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 6

BOALA DEGENERATIVĂ ARTICULARĂ (ARTROZELE) 239
6.1. Coxartroza 259
6.2. Gonartroza 262
6.3. Omartroza 263
6.4. Artroza cotului 264
6.5. „Mîna artrozică" 264
6.6. Poliartroza 266
6.7. Cervicartroza 266
6.8. Dorsartroza 270
6.9. Lombartroza 271

Capitolul 7

REUMATISMUL ABARTICULAR 283
7.1. Bursitele 283
7.2. Tendinite (tenosinovite), tendinoze şi entesopatia 284
7.3. Boala Dupuytren 286
7.4. Boala Ledderhose 287
7.5. Miozite, mialgii 287
7.6. Sindromul canalului carpian 289
7.7. Sindromul canalului tarsian 289
7.8. Metatarsalgia Morton 290
7.9. Celulita 290
7.10. Paniculita febrilă 291
7.11. Periartrita scapuloumerală 291
7.12. Algodistrofiile 293
Resumé 298
Summary 311
Index alfabetic 323

Scanned with OKEN Scanner

SEMNIFICAȚIA PRESCURTĂRILOR MAI FRECVENTE IN TEXT

AAN	— Anticorpi antinucleari
ADN	— Acid dezoxiribonucleic
AP	— Artrită psoriazică
ARA	— „American Rheumatism Association“
ASLO	— Antistreptolizină 0
BP	— Boala periodică
BW	— Boala lui Whipple
C'	— Complement
CCAD	— Condrocalcinoza articulară difuză
DIF	— Articulații distale interfalangiene
DM	— Dermatomiozită
ER	— Enterita regională
FAP	— Factori antiperinucleari
FR	— Factori reumatoizi
HB	— Antigenul hepatitei B
HI	— Hidartroza intermitentă
HL-A	— Antigene de histiocompatibilitate
LED	— Lupus eritematos diseminat
MCF	— Articulații metacarpofalangiene
MTF	— Articulații metatarsofalangiene
PAN	— Poliarterita nodoasă
PCE	— Poliartrită cronică evolutivă
PIF	— Articulații proximale interfalangiene
PM	— Polimiozită
PR	— Poliartrită reumatoidă
RAA	— Reumatism articular acut

Scanned with OKEN Scanner

RCF	— „Reumatism cronic fibros“
RCUH	— Rectocolita ulcerohemoragică
RP	— Reumatismul palindromic
SA	— Spondilita anchilozantă
SB	— Sindromul Behcet
SD	— Sclerodermia difuză
SR	— Sindromul Reiter
SS	— Sindromul Sjögren
VSH	— Viteza de sedimentare a hematiilor

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

ISTORIC, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

Istoria medicinii atribuie prima descriere clară a poliartritei reumatoide (PR) lui LANDRÉ-BEAUVAIS care vorbește în teza sa din anul 1800 despre „guta astenică primitivă". Nu există nici o îndoială că boala a mai fost semnalată și înainte, mai ales de către SYDENHAM, care, în anul 1683, remarca evoluția intermitentă, cronicitatea și modificările digitale „în gît de lebădă", cum reiese din traducerea unui text latin. Începînd din secolul al XIX-lea autorii francezi utilizează termenul de „poliartrită cronică evolutivă" pentru a sublinia caracterul cronic și progresiv al evoluției, iar în anul 1858 GARROD propune denumirea actuală, grupînd într-un cadru unitar toate formele de poliartrită inflamatoare cu manifestări predominant la nivelul articulațiilor periferice.

Termenul de poliartrită cronică evolutivă (PCE) corespunde unui sindrom clinic și radiologic care se poate întîlni și în alte suferințe decît PR: lupusul eritematos diseminat, poliarterita nodoasă, sclerodermia (55) și chiar alte forme de reumatism inflamator cum ar fi artrita psoriazică, sindromul Reiter etc. De aceea este recomandabil ca termenul de PCE să fie utilizat cel mult în formularea unui diagnostic de etapă în fața unui caz de reumatism inflamator cronic și progresiv, care, printr-un bilanț complet clinic, biologic și histologic, s-ar putea dovedi în cele din urmă a fi o veritabilă PR.

PR este cunoscută sub o multitudine de nume, multe dintre ele de un interes pur istoric, traducînd fie prudența în încadrarea nozologică, fie opiniile partizane în legătură cu etiopatogenia: poliartrită cronică progresivă, poliartrită cronică primară, reumatism cronic inflamator, boala lui Charcot, poliartrita atrofică, boala reumatoidă etc. (201).

ETIOPATOGENIA

Etiopatogenia PR este o problemă încă incomplet lămurită. Dintre multiplele ipoteze avansate, trei par să fie mai bine argumentate de fapte.

1. IPOTEZA GENETICĂ

Ideea că „marele reumatism deformant", suferința ambelor sexe, a indivizilor din diferite pături sociale și a tuturor regiunilor geografice, insidioasă și de lungă durată și fără o etiologie aparentă; se naște pe un teren ereditar, este tot atît de veche ca și descrierea bolii (50). Progresele recente din domeniul biologiei moleculare și epidemiologiei clinice au conferit acestei ipoteze dimensiuni noi și au scos-o din sfera speculațiilor abstracte. Intervenția unor factori ereditari în etiopatogenia PR este susținută de mai multe categorii de fapte:

- PR pare să aibă o distribuție aproape uniformă în toate populațiile (130, 136, 138, 139); diferențele cifrice înregistrate nu se datorează factorilor rasiali (246) ci, dacă se exclud erorile metodologice, unor condiții de mediu ca factorii socio-economici, infecțiile, traumatismele articulare etc.
- Oricare ar fi populația studiată, PR are o prevalență care crește cu vîrsta, raportul dintre sexe fiind relativ constant (3F/1B).
- PR are o agregare familială importantă cum reiese din calcularea indicelui „k" al lui Penrose (42).
- Pe ansamblul cazurilor citate în literatură, PR are o concordanță de 30% la gemenii monozigoți, față de numai 9% la gemenii dizigoți ($p<0,001$) (17).
- Studiul *markeri*-lor genetici a arătat o relație între PR și grupul sanguin AB (247) haptoglobina 2—2 (169), și, recent, antigenele de histiocompatibilitate HLA-Cw3 și HLA-Dw4 (153).

Presupunînd intervenția unui factor ereditar, utilizarea metodei Edwards a arătat că un mecanism de transmitere legat de o singură genă recesivă sau dominantă, cum a presupus STECHER (210), este puțin probabil. Utilizarea formulei lui Falconer pentru boli care nu se transmit simplu dar au o presupusă bază ereditară, a indicat un procent de heritabilitate de 52% pe o serie cercetată pe baza criteriului radiologic și de numai 30% pe baza selecției clinice.

Studiul epidemiologic al testelor pentru depistarea factorului reumatoid (FR) a arătat diferențe semnificative față de prevalența manifestărilor clinice ale PR: apariția la persoane normale (237), repartizare egală între sexe (137) distribuție geografică și rasială neuniformă (91, 142). Deducția logică este că în producerea PR intervin cel puțin doi factori genetici: unul privind manifestările articulare și altul anomaliile serologice.

2. IPOTEZA AUTOIMUNĂ

PR este boala care pare să corespundă cel mai bine noțiunii de boală autoimună în conformitate cu criteriile lui MACKAY:

Anticorpii specifici

Factorii reumatoizi (FR). În anul 1940, WAALER pune în evidență capacitatea serului provenit de la bolnavi cu PR de a aglutina hematiile de oaie sensibilizate cu doze infraaglutinante de antiser specific preparat pe iepure (235). Constatarea pare să fi fost uitată pînă în anul 1948, cînd ROSE și colab. (193) o reactualizează transformînd-o într-un test cu utilizare clinică. Cercetările au fost completate ulterior de către HELLER și colab. (104), care atrag atenția pentru prima dată asupra comportării similare a factorului seric și față de gamaglobulinele fixate pe hematii tanate, lă-

Scanned with OKEN Scanner

sînd să se înţeleagă că acesta ar reacţiona cu gamaglobulinele în general, sau cel puţin cu cele ale unor anumite specii animale. Lucrările care au urmat, au dus la izolarea şi purificarea din serul poliartriticilor a unui component macromolecular (macroglobulinic), care a fost denumit „factor reumatoid". Iniţial sub această denumire a fost caracterizată o singură substanţă, însă în lumina datelor experimentale ulterioare s-a căzut de acord asupra multiplicităţii şi eterogenităţii structurale şi/sau reactive a FR. Nomenclatura corectă de „factori reumatoizi" cuprinde, în funcţie de autori, un număr variabil de factori serici de natură gamaglobulinică, al căror inventar nu pare să se fi terminat încă.

FR aparţine clasic grupului macroglobulinelor IgM avînd o GM de 950.000—1.000.000 şi o constantă de sedimentare de 19 S la 20°. Prezintă o mobilitate electroforetică intermediară, iar la imunelectroforeză corespunde unui arc de precipitare net şi distinct. FR (19 S) este scindat în unităţile sale structurale (7 S) sub influenţa substanţelor sulfihidril-reducătoare de tipul beta-mercaptoetanolului şi penicilaminei (115).

Activitatea de tip FR a fost identificată şi în fracţiunile imunoglobulinice cu GM redusă: IgG, IgM (7 S) şi IgA (175, 238). Aşa-numita „fracţiune intermediară" (6,6S—19S), semnalată în unele seruri reumatoide, corespunde foarte probabil unor complexe IgG (FR) — IgG sau autoasocierii a două molecule de IgG (FR) (182).

Din punct de vedere reactiv, FR se comportă ca şi anticorpi antigamaglobulinici. Substratul lor antigenic este reprezentat de gamaglobulinele din clasa IgG, umane (izoanticorp) sau de alte specii animale (heteroanticorp) (205). Este mult mai greu să se răspundă la întrebarea dacă FR este capabil să reacţioneze cu IgG proprii ale pacientului, cu alte cuvinte dacă se comportă în sensul strict al cuvîntului ca şi un autoanticorp. Cercetările în legătură cu grupurile de gamaglobuline au stabilit că factorii anti Gm (anticorpi îndreptaţi împotriva unor determinanţi antigenici ai moleculei de IgG nativă) sînt prezenţi în serul bolnavilor cu PR în proporţie de 65% (33), ceea ce face rezonabilă presupunerea că aceştia sînt componente ale FR. Avînd în vedere că situsurile Gm sînt antigene umane normale, constituţionale şi ereditare, se poate considera că natura de autoanticorp a FR a fost dovedită (89).

Se naşte în mod firesc întrebarea care este stimulul antigenic care determină producerea FR? Ipoteza unui stimul exogen, probabil un agent infecţios, cu o conformaţie antigenică asemănătoare IgG, este puţin probabilă. Mai plauzibilă pare stimularea sistemului imunoformator de către IgG proprie, alterată structural în cursul unei alte reacţii antigen-anticorp implicată de o imunizare prelungită. Această posibilitate a fost demonstrată prin evidenţierea „anti-anticorpilor" (anticorpi îndreptaţi împotriva anticorpilor combinaţi cu antigenele corespunzătoare) în serul indivizilor normali sau suferind de diferite boli infecţioase. Constatarea ar corespunde şi cu apariţia FR în afara PR în boli ca endocardita lentă, lues etc., în cursul cărora se poate realiza alterarea structurală a moleculei IgG anticorp (161). Natura acestui presupus stimul antigenic cu acţiune prelungită nu este încă cunoscută.

Anticorpii antinucleari (AAN). AAN au fost găsiţi în serul bolnavilor cu PR într-o proporţie variabilă (3,6—

Scanned with OKEN Scanner

65%) în funcţie de metoda utilizată pentru depistarea lor. Particularitatea constă în asocierea aproape obligatorie a prezenţei AAN cu testele serologice pozitive pentru FR (25, 72) şi apartenenţa lor la grupul IgM, spre deosebire de LED, unde sînt de obicei de tipul IgG (77, 225). Semnificaţia biologică a fenomenului în cadrul PR nu este încă bine înţeleasă. Autorii nu s-au pus de acord încă dacă PR cu AAN trebuie considerată ca şi o formă clinică a PR, o formă benignă de LED sau ca un sindrom intermediar, prost conturat, situat undeva între acestea (57). Cert este faptul că prezenţa AAN aduce un argument în plus în favoarea ipotezei autoimune în etiopatogenia PR.

Factorii antiperinucleari (FAP). NIENHUIS şi MANDEMA (171) au descoperit, prin tehnica imunofluorescenţei, în serul bolnavilor cu PR aşa-numiţii FAP, care reacţionează *in vitro* cu antigenele citoplasmatice din celulele mucoasei bucale, în particular cu granulele keratohialine. Proporţia lor atinge 51% şi se pare că sînt mai specifice pentru PR decît AAN, nefiind semnalaţi la persoane normale şi numai extrem de rar în LED (172).

Alţi autoanticorpi în PR. În PR au fost puşi în evidenţă o serie de alţi anticorpi circulanţi fără a se putea afirma cu certitudine că incidenţa lor este semnificativ mai mare decît în alte boli sau chiar la indivizi sănătoşi în vîrstă: antitiroidieni, antimucoasă gastrică, antimusculari, antivas, anticolagen, antimitocondrii, antiribozomi etc. (76). O menţiune deosebită merită anticorpii antifibrină, care au o semnificaţie patogenică importantă.

Proliferarea limfoplasmocitară

Numeroase observaţii clinice şi histologice au evidenţiat existenţa unei hiperplazii a ţesutului limfoid în cadrul PR (46). Pe de altă parte, studiile experimentale au stabilit că limfocitele circulante din PR posedă un conţinut crescut de ARN şi o modificare corespunzătoare a raportului ARN/ADN, ceea ce trădează o activitate metabolică intensă în direcţia sintezei proteice (83, 213).

Membrana sinovială a articulaţiilor reumatoide prezintă o intensă infiltraţie limfoplasmocitară (difuză şi/sau nodulară), ca şi pironinofilia accentuată a elementelor celulare (18). Studiile de imunofluorescenţă au indicat cu certitudine secreţia locală atît la IgG, cît şi a IgM (FR), ceea ce l-a făcut pe HOLLANDER (110) să considere că masa de ţesut limfoid care înconjoară spaţiul articular, se comportă în PR ca un adevărat „limfom secretant".

Hipergamaglobulinemia

Hipergamaglobulinemia este prezentă la majoritatea bolnavilor cu PR seropozitivă (238) sau seronegativă aflaţi în puseu acut sau subacut inflamator. Creşterea nivelului gamaglobulinelor este evidenţiabilă şi în lichidul sinovial (21).

Depunerea de globuline denaturate în interstiţii.

RODMAN şi colab. (192) au demonstrat depuneri ale fracţiunilor de complement în membrana sinovială, în special în acele arii în care au fost găsite şi IgG agregate. Depozitele de complexe imune şi complement au fost puse în evidenţă şi în pereţii vasculari din formele zise „maligne" ale PR, fapt care apropie boala de unele dintre colagenozele majore (59, 232).

Amiloidoza, care apare ca şi consecinţă a unei lungi evoluţii a formelor cu activitate imunologică im-

Scanned with OKEN Scanner

portantă, se înscrie în aceeaşi ordine de modificări.

Efectul favorabil al corticoterapiei (vezi tratamentul)

Asocierea PR cu alte boli autoimune

Asocierea PR cu LED, sindromul Sjögren, tiroidita Hashimoto, *miasthenia gravis*, hemocitopeniile autoimune etc. (47) întregeşte sfera argumentelor în favoarea intervenţiei unui mecanism autoimun în conformitate cu criteriile postulate de MACKAY.

3. IPOTEZA INFECŢIOASĂ

Cu toate că din punct de vedere istoric ipoteza infecţioasă în PR este mai veche, ea a fost părăsită pentru un timp în favoarea celor anterior expuse, pentru ca în ultimii ani să fie reactualizată pe baze noi (52). Teoriile mai vechi asupra intervenţiei unei infecţii bacteriene directe sînt lipsite de argumente bacteriologice sau terapeutice edificatoare (69). Încercările de cultivare ale unor microorganisme de tipul bedsoniilor sau a mycoplasmelor (PPLO) ca şi cercetarea sistematică a prezenţei incluziunilor de tip viral în celulele lichidului şi membranelor sinoviale, în ciuda cîtorva succese, prezintă argumente încă neconvingătoare şi întreţin discuţiile în contradictoriu (61, 82).

Descoperirea unor boli neurologice la animale şi apoi la om, determinate de aşa-numitele „virusuri lente", a deschis perspective noi în cercetarea acestui domeniu (19). Pentru moment lipsesc dovezile directe ale intervenţiei acestui tip de infecţie virală în PR sau alte forme de reumatism inflamator, dar cel puţin s-a conturat ideea că eşecurile virologiei clasice nu sînt un argument serios în negarea etiologiei infecţioase (2). Mai mult, concepută în acest fel, infecţia şi-ar putea găsi locul în cadrul perturbărilor imunologice din PR, pe care le-ar putea induce.

După DIXON, virozele cronice se însoţesc de tulburări imunologice responsabile de o veritabilă „boală secundară", boala complexelor imune sau imunocomplexita lui COSTE, în care elementul patogenic esenţial ar fi precipitarea complexelor antigen-anticorp-complement în peretele capilarelor. Virusul ar putea interveni ca un antigen veritabil, însă de o manieră particulară. Antigenul viral cuplat cu anticorpul îşi păstrează puterea infectantă dar în acelaşi timp complexul incită formarea de noi anticorpi împotriva întregului. Pe măsură ce complexul imun creşte în volum, puterea infectantă a virusului diminuă şi devine mascată. În felul acesta viroza iniţială capătă din ce în ce mai mult alura unei boli autoimune, capabilă să se autoîntreţină (61). WARREN şi colab. (239, 240) au reuşit să transmită la pui de şoareci un agent viral de acest tip izolat din materialul provenit din sinovectomia practicată bolnavilor cu PR. Aproximativ 50% din cei peste 2300 de şoareci injectaţi au prezentat o formă acută şi cronică de artrită care a putut fi urmărită pe parcursul a cinci generaţii.

4. ÎNCERCARE DE SINTEZĂ ETIOPATOGENICĂ A PR ŞI A INFLAMAŢIEI ARTICULARE REUMATOIDE

Într-o încercare de sinteză a celor trei ipoteze etiopatogenice (genetică, infecţioasă şi autoimună), PR apare ca şi o boală produsă prin hipersensibilizare. Hipersensibilitatea faţă de constituienţii proprii implică intervenţia a cel puţin doi factori: a) imu-

Scanned with OKEN Scanner

nizarea prelungită printr-o stimulare antigenică continuă sau de lungă durată (factor responsabil: un agent viral de tip „lent"?), b) homeostazie imună genetic dificitară (factor responsabil: o mutaţie în celulele germinative sau mutaţia somatică?). Rezultatul acţiunii conjugate a celor două categorii de intervenţii (factorul exogen şi factorul endogen) este apariţia unei game largi de anticorpi circulanţi cu o reactivitate îndreptată faţă de structuri antigenice proprii nerecunoscute ca şi *self*, printre care locul principal îl ocupă în PR factorii antigamaglobulinici (FR).

Ca şi pentru majoritatea bolilor în care s-au pus în evidenţă anticorpi circulanţi, şi pentru PR se ridică problema dacă este vorba despre o boală „cu autoanticorpi" sau o boală „prin autoanticorpi", cu alte cuvinte dacă prezenţa FR, tulburare imunologică principală, are vreun rol în patogeneză sau este numai o consecinţă, un „martor" al unor transformări produse prin mecanisme cunoscute sau încă necunoscute.

Au fost aduse numeroase obiecţii, deloc neglijabile, rolului patogen al FR: a) existenţa PR seronegative, b) lipsa aproape completă a FR în PR juvenilă, c) predispoziţia hipogamaglobulinemicilor de a face PR fără formare de FR (cel puţin în cantităţi decelabile prin metode obişnuite), d) imposibilitatea de a induce modificări patologice prin transfuzii de plasmă şi leucocite periferice provenite de la bolnavi cu PR la voluntari (99). Studiul citoimunologic al lichidului sinovial, examenul complex histologic, histochimic şi ultramicroscopic al membranei sinoviale şi reproducerea la om şi animal a unor artrite cu multiple aspecte comune cu ale PR, converg spre conturarea unei idei concrete asupra mecanismelor imunopatologice prin care se realizează alterările tisulare profunde care caracterizează boala.

O încercare de sinteză a problemelor legate de patogenoza inflamaţiei articulare din PR presupune analiza următoarei secvenţe de evenimente: a) elementul iniţiator (fagocitoza complexelor imune), b) elementul efector (eliberarea de enzime lizozomale flogogene) şi c) circuitul de autoperpetuare al inflamaţiei (17) *(Fig. 1)*.

Elementul iniţiator al inflamaţiei (fagocitoza complexelor imune).

HOLLANDER şi colab. (109) au emis pentru prima dată o ipoteză care

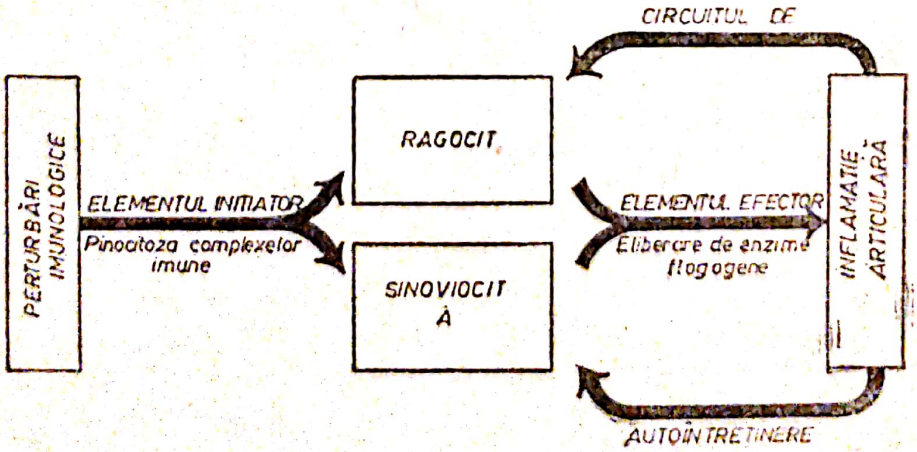


Fig. 1 **Principalele etape ale patogenezei inflamaţiei articulare din poliartrita reumatoidă**

Scanned with OKEN Scanner

implică celula cu incluziuni din lichidul sinovial recent descoperită, *RA-cell* (108) sau „ragocit" (56) într-o succesiune ordonată de fenomene patologice al căror rezultat final este artropatia reumatoidă:

- Sub influența unor factori multipli, în mare parte necunoscuți, sau ca urmare a reacției cu un antigen oarecare, molecula de IgG (7 S) suferă modificări structurale (IgG agregată) devenind antigenică. Anticorpul corespunzător, sintetizat în organele limfoide (clona mutantă?) și mai ales de membrana sinovială, o IgM (19 S), identificată ca și FR, se combină cu IgG agregată formînd sisteme imune solubile (22 S) care precipitînd ajung în mediul sinovial ca o substanță particulată *(Fig. 2)*.
- Complexele imune FR-IgG sînt înglobate de celulele fagocitare din membrana sinovială (sinoviocitele A) și de polinuclearele sau macrofagele migrate în spațiul articular, ultimele două realizînd aspectul caracteristic de ragocit *(Fig. 3)*.
- Ca urmare a fagocitozei intensive, urmată de activarea sistemului lizozomal sau de distrugerea acestor celule, sînt eliberate în mediul sinovial

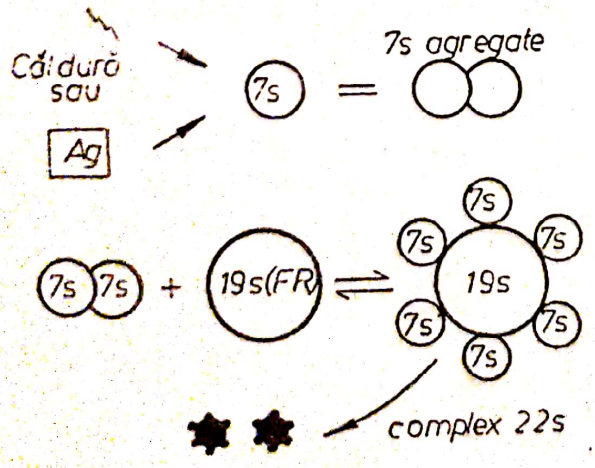


Fig. 2 Schema I-a a lui Hollander (explicații în text)

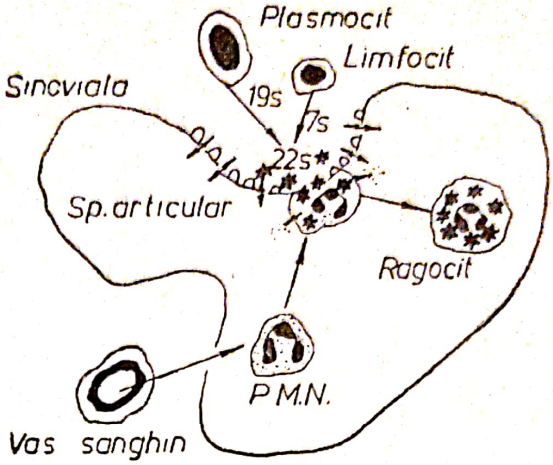


Fig. 3 Schema a II-a a lui Hollander (explicații în text)

o serie de substanțe flogogene (enzimele lizozomale), care produc inflamația sinovialei, eroziunea cartilajului articular și a osului, cu distrugerea articulației ca și structura funcțională.

Dacă se admite că FR și IgG agregată sînt secretate în PR la nivelul mai multor organe cu țesut limfoid, dintre care membrana sinovială este poate cel mai important, și posibil prima afectată, relația inflamației articulare propriu-zise cu ansamblul tulburărilor generale ale bolii trebuie reconsiderată. Complexele FR-IgG agregată inițiază inflamația locală și generează în acest fel condițiile vasculare și chemotactice pentru sechestrarea de noi cantități de FR la nivelul articulațiilor sau, dimpotrivă, pentru pasajul său în circulație. Această interpretare, printr-o prismă locală dar nu localicistă, poate explica o serie de constatări clinice aparent paradoxale: seronegativitatea aproape constantă în primele luni ale evoluției PR, articulații intens afectate evoluînd paralel cu altele indemne și mai ales efectul salutar al sinovectomiei precoce (17).

Observaţia lui MALININ şi colab. (147) asupra prezenţei aproape invariabile a unui material Feulgen-pozitiv, identificat ca şi ADN-proteină, în citoplasma ragocitelor şi a celulelor de tip A din bordanta sinovialei, a ocazionat lui ZVAIFLER (234) formularea unei ipoteze care implică în etapele iniţiale ale inflamaţiei reumatoide antigenele de origine nucleară şi AAN.

Evenimentul iniţiator al inflamaţiei nu este în mod necesar unul specific. Articulaţia bolnavilor cu PR este mai degrabă un „mediu" în care orice cauză, care poate genera o inflamaţie tranzitoare, pune în mişcare o serie de procese care se autoîntreţin. Această situaţie ar putea apare dacă, de exemplu, ţesutul sinovial ar conţine FR şi un alt anticorp îndreptat împotriva unui subprodus constant al inflamaţiei. Acesta ar putea fi materialul alterat (antigenic) provenit din degradarea nucleoproteinelor leucocitare. Tiparul biochimic originar al inflamaţiei, iniţial nespecifică, este distorsionat în prezenţa FR, care are proprietatea de a se fixa pe componentul IgG al complexului imun. Noile complexe astfel formate sînt fagocitate de celulele mediului sinovial, ceea ce are ca şi consecinţă eliberarea de enzime lizozomale, printre care şi ADN-aza capabilă să furnizeze prin acţiunea sa noi disponibilităţi antigenice unui ciclu care astfel se autoîntreţine *(Fig. 4)*.

Lichidul sinovial din PR conţine o cantitate crescută de fibrină provenită prin polimerizarea moleculelor de fibrinogen care pătrund în spaţiul articular ca şi un component al procesului inflamator din membrana sinovială. Acţiunea de degajare a articulaţiei reumatoide de cantitatea de fibrină acumulată intră într-un adevărat impas întrucît structurile moleculare ale fibrinei sînt stabilizate de o fibrinază eliberată de membrana sinovială şi cantitatea ei este prea mare putîndu-se complexa cu FR. În felul acesta singura modalitate de epurare a fibrinei rămîne fagocitoza, acţiune care se soldează cu binecunoscutele reacţii inflamatoare mediate de lizozomi (9). În acest context, fibrina apare ca un veritabil factor de cronicizare a inflamaţiei articulare din PR.

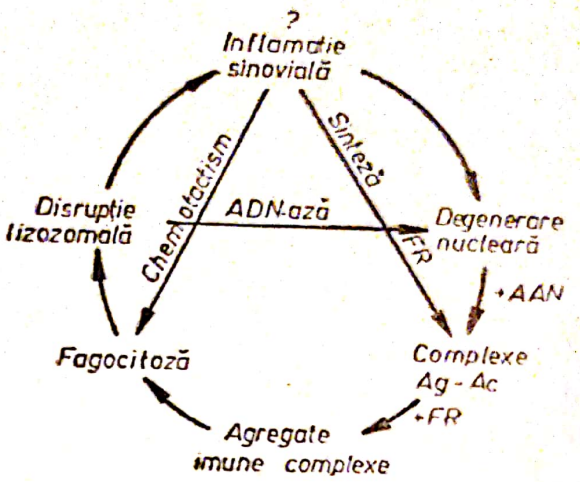


Fig. 4 Rolul anticorpilor antinucleari în iniţierea şi reciclarea inflamaţiei articulare din poliartrita reumatoidă (după Zvaifler)

În PR a fost dovedită activarea imunologică a sistemului complementar la nivelul lichidului sinovial, activare paralelă cu o scădere a fracţiunilor de complement compatibilă cu schema citolizei imune (24, 103). Imunofluorescenţa directă a permis constatarea fixării beta-1-C (C'_3) şi beta-1-E (C'_4) globulinei la nivelul ţesutului sinovial în strînsă asociaţie cu IgG şi aparent distinct de depozitele de FR (192). Mai mult, în PR seronegativă, unde complexele FR-IgG lipsesc, s-au evidenţiat depozite sinoviale de IgG-C' (29, 228). Aceste observaţii sugerează că dacă complementul intervine în producerea alterărilor tisulare la nivelul membranei sinoviale, le realizează în asocia-

Scanned with OKEN Scanner

ție cu IgG agregate, fixîndu-se pe situsurile lor neocupate în prealabil de FR. Înseamnă că FR ar juca în acest caz un adevărat „rol protector" împiedicînd competitiv alte complexe antigen-anticorp sau IgG agregată să reacționeze cu sistemul complementar și, evitînd astfel leziunile tisulare sau citoliza produsă prin acțiunea conjugată a acestora (230).

În afara efectului citotoxic direct, complementul intervine în mecanismul inflamației și prin activarea secvențială a unor componente dotate cu proprietăți chemotactice, care favorizează „îmbogățirea" continuă a mediului sinovial cu elemente celulare din curentul circulator, cu întreg cortegiul de consecințe al acesteia (111).

Elementul efector al inflamației (eliberarea de enzime lizozomale flogogene).

Concepția modernă a „căii finale comune a inflamației articulare" (243) postulează că distrugerea sau autodistrugerea structurilor articulare se face sub influența unor substanțe din lizozomii proprii, eliberate fie sub acțiunea directă a noxei, fie ca urmare a fagocitozei excesive, mecanism care variază de la o boală la alta. PR este cazul în care artrita corespunde poate cel mai bine acestui mecanism. Pentru a putea fi argumentat este nevoie ca: a) articulația să fie „înconjurată" de celule a căror citoplasmă să posede un bogat conținut lizozomal, b) un factor să distrugă sau să fragilizeze membrana acestora pentru a elibera materialul biologic activ și c) substanțele eliberate să fie dotate într-adevăr cu proprietatea de a altera structurile articulare.

Studiile histochimice și ultramicroscopice au dovedit în mod indubitabil că sinoviocitele, condrocitele, macrofagele fixe și mobile, pericitele din pereții vasculari și polinuclearele, migrate spre cavitatea articulară, conțin în citoplasmă lizozomi prevăzuți cu întreg echipamentul enzimatic specific acestui tip de organit. Fagocitoza complexelor antigen-anticorp, a căror prezență în mediul sinovial a fost discutată mai sus, se numără printre factorii capabili să elibereze în mediu enzimele lizozomale (5, 13) *(Fig. 5)*.

Enzimele lizozomale pot duce la „exaltarea" proprietăților antigenice a substraturilor proteice asupra cărora acționează prin alterarea structurilor secundare și terțiare, „demascînd" situsuri angajate anterior în structuri inaccesibile pe molecula nativă (181,229). Se naște astfel un cerc vicios care se poate autoîntreține.

Rolul multora dintre substanțele de origine lizozomală sau celulară în inflamație este încă destul de neclar. Se admite că următoarele categorii de produși, aflați în special în lizo-

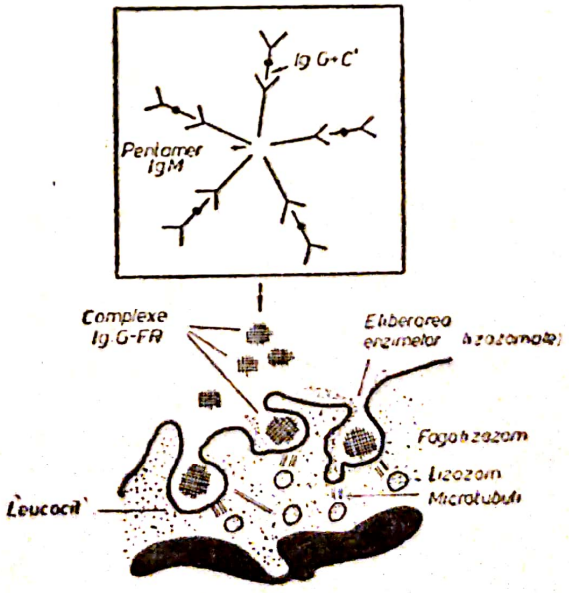


Fig. 5 Eliberarea enzimelor lizozomale din celulele fagocitare expuse acțiunii complexelor FR—IgG (după Weissmann)

zomii sinoviocitelor, polinuclearelor şi condrocitelor, pot interfera într-un fel sau altul cu inflamaţia din PR: a) proteinele cationice (piretogene, hiperpermeabilizante şi mastocitolitice) (118), b) proteazele acide, care induc hiperpermeabilitatea vasculară prin alterarea membranei bazale, ca şi în fenomenul Arthus (49), şi în special catepsina-D capabilă să distrugă protein-polizaharidul matricei cartilajului articular (243), c) kininogenaza şi kininaza (119). Întrucît eterogenitatea compoziţională a lizozomilor este cunoscută, se presupune că una sau alta dintre aceste celule pot conţine şi ca atare elibera: hialuronidază, colagenază, activatorul tisular al plasminogenului, plasmină etc., substanţe care pot interveni direct sau indirect în alterarea tisulară.

Mecanismul lizozomal al inflamaţiei articulare este susţinut de observaţiile datorate în special lui WEISSMANN (243), care a arătat că agenţi dintre cei mai diferiţi, cunoscuţi ca fragilizatori ai membranei lizozomale (streptolizina S, filipina, endotoxina, vitamina A, microcristalele, complexele antigen-anticorp etc.,), sînt în acelaşi timp producători de artrită în condiţii experimentale sau clinice.

Circuitele de autoperpetuare a inflamaţiei articulare în PR

Extinderea ipotezei „căii finale comune a inflamaţiei" articulare pe baza constatării unor modificări comune în mediul sinovial al bolnavilor cu diferite artropatii inflamatoare, a ocazionat lui RIDDLE şi colab. (191) teoria „inflamaţiei articulare bazată pe particule", care sintetizează în parte cele de mai sus.

Teoria include următoarea succesiune de fapte: PR, artritele septice, guta, condrocalcinoza articulară şi poate şi alte artropatii, conţin, la un moment dat, în lichidul sinovial sau în leucocitele fagocitante, substanţe particulate (complexe imune, fibrină, resturi celulare — în PR; bacterii, fungi sau virusuri — în artritele infecţioase; microcristale — în gută şi pseudogută), din care unele sînt comune mai multor boli (fibrina, resturile celulare). Acestea se acumulează mai întîi la suprafaţa leucocitelor, atrase în lichidul sinovial prin chemotactism, apoi sînt înglobate în citoplasma acestora unde produc o activare a sistemului lizozomal cu degranularea polinuclearelor şi eliberarea de enzime sau material flogogen de altă natură. Consecinţa imediată a acestui fenomen este degradarea tisulară, formarea de substanţe vasoactive şi chemotactice şi furnizarea unui nou material, particulat sau antigenic, ciclului care astfel se autoîntreţine. Dacă materialul străin poate fi eliminat din articulaţie, inflamaţia se stinge.

Rezultă că aspectul acut sau cronic al unei inflamaţii articulare este în parte dependent de posibilitatea sau imposibilitatea degajării mediului sinovial de substanţa care a amorsat succesiunea de fenomene. În PR acest lucru nu este posibil din cauza unor condiţii generale şi locale care, în totalitatea lor, reprezintă factorii imunologici, biochimici şi celulari ai autoperpetuării inflamaţiei reumatoide: a) producere continuă de IgG agregată şi IgM (FR) de către celulele limfoide ale membranei sinoviale şi sechestrarea FR circulant la nivelul articulaţiilor, b) flux leucocitar continuu spre mediul sinovial în condiţiile vasculare şi ionice create prin eliberarea permanentă de substanţe vasoactive ca şi consecinţă a activităţii enzimelor lizozomale sau

Scanned with OKEN Scanner

de substanţe chemotactice dependente de sistemul complementar activat pe complexele imune, c) disponibilităţi permanente de material proteic antigenic (fibrină, ADN-proteină).

Într-o primă etapă a cercetărilor s-a crezut că mecanismele patogenetice ale PR se rezumă aproape exclusiv la secvenţele iniţiate de complexele imune în prezenţa C'. Treptat s-au acumulat dovezi care implică reacţiile cu potenţial patogen dependente de imunitatea mediată celular. Baza morfologică a acestei interpretări este asigurată de constatări recente în legătură cu asocierea limfocitelor şi plasmocitelor transformate blastic cu macrofagele în „ariile de tranziţie" ale infiltratului inflamator din membrana sinovială (114, 177). Mai mult, SANY şi colab. (199) au dovedit că există în fazele acute ale bolii o deplasare a unor subpopulaţii limfocitare din sînge spre mediul sinovial, unde intervin probabil în mecanismele lezionale.

Modalităţile prin care limfocitele T intervin în patogeneza inflamaţiei mezenchimale din PR pot fi sintetizate astfel: a) stimularea sintezei anticorpilor prin exagerarea efectului *helper*, b) acţiunea citotoxică directă (limfocite *killer*) (92) şi c) eliberarea de limfokine (100, 209).

În general se consideră că PR este una dintre bolile în care există o discrepanţă între răspunsul imun umoral (exagerat) şi cel celular (diminuat), care ar putea fi explicată printr-o anomalie funcţională a unei subpopulaţii de limfocite T (131, 199). Aprofundarea acestor aspecte, mai recent supuse investigaţiilor, se dovedeşte deosebit de profitabilă atît sub aspect teoretic, cît şi sub aspect practic, terapeutic.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

LEZIUNILE ARTICULARE

Leziunile articulare în PR încep în membrana sinovială. Sinovita reumatoidă se caracterizează prin: a) modificări exsudative, b) infiltraţie celulară şi c) formarea unui ţesut de granulaţie (207).

Exsudaţia începe prin apariţia congestiei şi edemului, care sînt mai intense la nivelul suprafeţei interne a sinovialei, în vecinătatea marginilor cartilajului articular. Suprafaţa interioară a membranei sinoviale prezintă zone de descuamare a celulelor stratului bordant şi/sau necroză de suprafaţă la nivelul căreia se depune un strat compact de fibrină cu tendinţă de a se insinua în profunzime printre sinoviocite (necroză „în bandă").

Stadiile iniţiale ale inflamaţiei se caracterizează printr-o infiltraţie cu polinucleare şi limfocite situate în apropiere de suprafaţă, cu o distribuţie difuză sau în mici focare centrate sau nu de un vas (nodulii Allison-Ghormley). În formele mai vechi se formează adevăraţi noduli limfoizi cu centrul germinativ, iar elementul predominant al infiltratului inflamator este reprezentat de plasmocite, care, în studii citochimice, s-au dovedit a fi secretante de IgM. Proliferarea şi creşterea în volum a sinoviocitelor în stratul bordant realizează o pluristratificare netă, uneori cu reorientarea lor spaţială şi realizarea aspectului de „palisadă". Concomitent se observă o proliferare a vaselor sanguine şi a fibroblaştilor (15).

Ca şi rezultat membrana sinovială se îngroaşă şi prezintă o hipertrofie viloasă care este mai marcată în a-

Scanned with OKEN Scanner

propierea marginii cartilajului. Suprafaţa acestuia este invadată de ţesutul de granulaţie (sinovial şi din osul subcondral) care formează ceea ce se numeşte panusul inflamator, sub acţiunea căruia cartilajul este lizat printr-un mecanism încă incomplet clarificat, dar care implică, foarte probabil digestia enzimatică despre care s-a vorbit (proteaze, plasmină, catepsină, fosfatază acidă etc.).

Ţesutul de granulaţie poate suferi procese de cicatrizare. Ţesutul conjunctiv articular de neoformaţie posedă o capacitate pluripotenţială de maturaţie realizînd în acest fel procese de anchiloză fibroasă, cartilaginoasă sau osoasă. Deformarea articulaţiilor reumatoide se realizează mai ales prin procesul de remodelare a suprafeţelor articulare sub influenţa acţiunii conjugate a forţelor mecanice şi a solicitărilor musculare care duc la apariţia subluxaţiilor. În cazul articulaţiilor mici, la care structurile capsulare şi ligamentare se găsesc în imediata vecinătate a sinovialei, inflamaţia determină o slăbire a lor, care, alături de retracţiile sau rupturile tendinoase, contribuie la realizarea aspectelor atît de diferite în deformarea degetelor.

LEZIUNILE EXTRAARTICULARE

Nodulii subcutanaţi din PR prezintă un aspect histologic foarte asemănător cu al granulomului de corp străin: o zonă centrală de necroză fibrinoidă înconjurată de un strat de celule conjunctive alungite dispuse radiar (în coroană sau în palisadă), iar la periferie ţesutul de granulaţie hipervascularizat în care sînt dispuse celulele inflamatoare de tip cronic (plasmocite, dar mai ales limfocite). De remarcat că în ansamblu aspectul histologic al inflamaţiei din nodulii subcutanaţi ai PR diferă de leziunile microscopice din membrana sinovială şi că uneori aceştia pot precede instalarea artritei sau pot fi prezenţi fără ca ulterior să se dezvolte o PR (156, 214).

Leziuni arteriale de grade diferite au fost evidenţiate în PR. Forma cea mai obişnuită este realizată de afectarea segmentară a arteriolelor musculare fără modificări necrotice la nivelul peretelui (10% din cazuri) sau aşa-numita „microangiopatie trombotică", care evoluează ca şi o endarterită obliterantă a vaselor digitale.

Arterita necrozantă difuză, asemănătoare histologic poliarteritei nodoase, se asociază de regulă cu multinevrita, ocazional cu episclerita şi/sau prezenţa celulelor LE pentru a realiza forma de PR „malignă". Diferenţierea histologică a arteritei necrozante reumatoide de cea din PAN se bazează pe următoarele criterii: diseminare mai redusă, modificări necrozante ale peretelui mai puţin intense şi absenţa trombozei (206).

PR afectează primitiv sau secundar o serie de alte organe şi structuri ale organismului (muşchi, inimă, plămîn şi pleură, ochi, glande endocrine, organe hematoformatoare) realizînd un tablou multisistemic asupra căruia se va reveni cu precizări de ordin anatomopatologic în capitolul următor.

TABLOUL CLINIC

DEBUTUL

PR poate apare la orice vîrstă, incidenţa maximă situîndu-se între 20 şi 60 ani cu două „vîrfuri", la 35 şi

Scanned with OKEN Scanner

45 de ani. Debutul este de obicei insidios, progresiv, precedat de simptome şi semne prodromale prezente pentru o perioadă variabilă de timp (astenie, stare generală uşor alterată, insomnie, iritabilitate, inapetenţă, slăbire în greutate, subfebrilităţi, polialtralgii fugace, fenomene vasomotorii de tip Raynaud etc.) (236).

Factorii declanşatori sînt numeroşi şi dificil de interpretat. Se admite o legătură între apariţia primelor semne de suferinţă şi o serie de *stress*-uri de natură foarte diferită: traumele psihice (pînă la 48% din cazuri), efortul fizic şi traumatismele, expunere la condiţii de mediu nefavorabile, diferite infecţii (27% pe seria comunicată de ROTES-QUEROL şi ROIG-ESCOFET) (195). Nu s-a putut stabili o relaţie de necontestat între debutul PR şi angina streptococică sau infecţia de focar (69).

În forma sa obişnuită de debut, PR se prezintă ca o oligoartrită distală, cu localizare predominantă la nivelul mîinilor (afectarea iniţială a articulaţiilor MCF şi PIF II şi III este cel mai adesea întîlnită), uneori a picioarelor. Articulaţiile interesate sînt dureroase, tumefiate şi calde, realizînd un aspect evocator de „degete în formă de fus" *(Fig. 6)*.

Manifestările subiective locale de la debut au intensitateta maximă dimineaţa, se atenuează parţial în cursul zilei, apoi se intensifică spre seară şi în cursul nopţii. În afara caracterului de exacerbare nocturnă al artropatiei sînt considerate ca şi elemente pozitive de diagnostic fixitatea, persistenţa în timp şi localizarea adesea simetrică. Redoarea matinală prelungită este un simptom precoce în PR putînd preceda cu luni de zile instalarea artritei propriu-zise. PAGOWSKA şi colab. (174), o găsesc

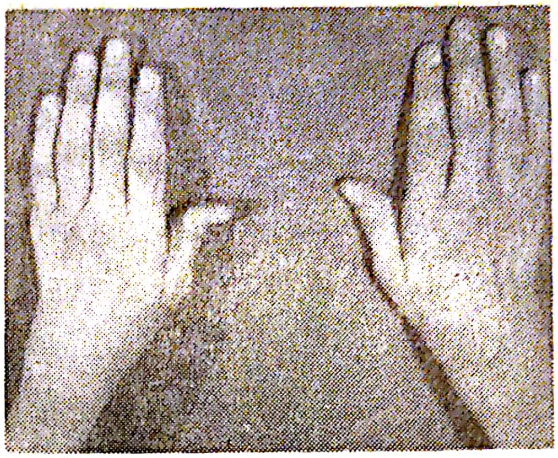


Fig. 6 Aspectul mîinilor în poliartrita reumatoidă incipientă. Tumefierea simetrică a articulaţiilor proximale interfalangiene. Se remarcă pigmentaţia pielii în vecinătatea articulaţiilor şi atrofia muşchilor interosoşi de la nivelul feţei dorsale a mîinilor

cu frecvenţa de 70% pe seria lor de poliartritici observaţi în stadiile incipiente ale evoluţiei.

Aproximativ 30% din cazurile de PR se pot prezenta sub forme atipice la debut (195).

• Forma monoarticulară în care boala se poate manifesta la început ca şi o monoartrită cronică evoluînd pe o durată de mai multe luni, localizată la nivelul unei articulaţii mari (radiocarpiană, genunchi, tibiotarsiană, cot, scapuloumerală, coxofemurală) şi evocînd, prin persistenţa şi evoluţia fenomenelor locale, o artrită tuberculoasă. Această formă este mai frecvent întîlnită la copii.

• Forma poliarticulară a debutului este prezentă într-o proporţie de 20% din cazurile de PR. Diagnosticul precoce al acestor cazuri, mai ales cînd este vorba de un copil şi boala poate fi pusă în legătură cu un episod infecţios rinofaringian, este în mod constant eronat, clinicianul fiind tentat să considere cazul ca şi un RAA. Evoluţia ulterioară şi mai ales caracterul tenace al artropatiei, ca şi lipsa

Scanned with OKEN Scanner

semnelor de afectare cardiacă, stabilesc corect diagnosticul.

Alte forme mai rare ale debutului ar fi cele monomelice (afectarea simultană a mai multor articulații ale membrului superior sau inferior), rizomelice sau extraarticulare (tenosinovită, sindrom de canal carpian, bursită etc).

PERIOADA DE STARE

După cîteva luni, uneori chiar un an, de la debut, boala intră în perioada de stare în care simptomatologia articulară se accentuează prin puseuri acute succesive, care antrenează deformările caracteristice și alterările cartilaginoase ireversibile. În același timp, suferința se extinde la ansamblul structurilor mezenchimale ale organismului realizînd tabloul polimorf al manifestărilor extraarticulare.

Semnele articulare

Tabloul clinic al unei poliartrite cronice deformante și anchilozante se realizează în cadrul PR, în funcție de caz, în intervale de timp diferite. Cu toate că boala continuă să-și manifeste predilecția pentru articulațiile distale ale extremităților, oricare articulație a corpului, cu excepția coloanei dorsale și lombare, poate fi interesată în procesul morbid (204).

Durerile articulare nu au intensitatea celor de la debut, dar sînt prezente în repaus și mișcare, exacerbîndu-se în puseuri de durată variabilă. Concomitent sînt prezente fenomene generale ca subfebrilitățile, tahicardia, inapetența, scăderea în greutate.

La examenul obiectiv se constată tumefierea locală, datorată îngroșării membranei sinoviale și/sau hidartrozei, concomitent cu limitarea dureroasă a mobilității active și pasive. Scăderea forței musculare și atrofia mușchilor din vecinătatea articulațiilor afectate sînt manifestări obișnuite în această fază și se datorează reducerii activității motoare, dar probabil și unui grad de miozită. Preponderența grupelor musculare flexoare realizează de la început un tablou general de „contractură în flexie“ (186). Inițial poziția vicioasă este menținută numai prin acest mecanism, poate și printr-o scurtare a tendoanelor; ulterior însă, odată cu progresia bolii, apar deformările caracteristice, datorate alterărilor cartilaginoase și capsulare, care, în cele din urmă, se fixează prin apariția anchilozei fibroase.

Această succesiune de evenimente poate fi considerată ca și un model general de manifestare al artritei reumatoide, indiferent de localizare. În cele ce urmează vor fi prezentate aspectele individuale ale PR în funcție de localizările principale ale suferinței articulare.

„Mîna reumatoidă“. Localizarea artritei reumatoide la nivelul articulațiilor mici ale mîinii este extrem de frecventă (80—85% din cazuri).

Unul dintre aspectele cele mai caracteristice, relativ precoce și patognomonic pentru PR, este cel de „mînă în spate de cămilă“, realizat prin tumefierea articulațiilor II și III MCF, aplatizarea dosului mîinii prin atrofia mușchilor interosoși, tumefierea articulației radiocarpiene *(Fig. 7)*.

Deviația cubitală a degetelor este și ea relativ frecventă (2/3 din bolnavi după primii 5 ani de evoluție) și apare mai probabil ca urmare a slăbirii mijloacelor de contenție a articulațiilor MCF consecutivă sinovitei. La început ea este puțin aparentă și poate fi evidențiată numai pentru index în poziția de flexie. Cu timpul mo-

Scanned with OKEN Scanner

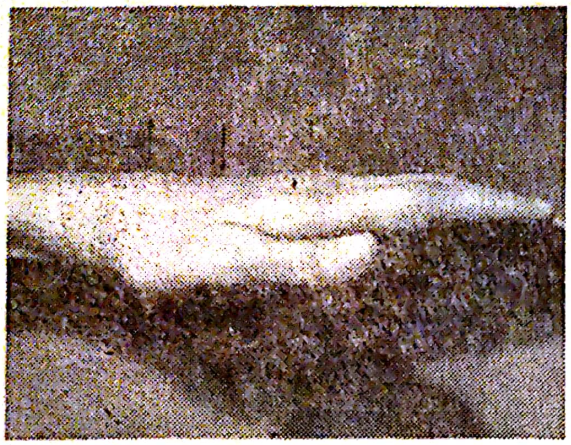


Fig. 7 Poliartrită reumatoidă în stadiu incipient. Mîna „în spate de cămilă"

dificarea interesează ultimele 4 degete, este vizibilă şi în extensie şi apare mai accentuată la mîna dominantă, în final modificarea devenind ireductibilă prin subluxaţie, alunecarea externă a tendoanelor extensorilor şi anchiloză fibroasă. În ansamblu, deviaţia cubitală a degetelor realizează aspectul clasic descris de „labă de cîrtiţă".

Deformarea degetelor „în gît de lebădă" (sau degete „în M" sau „în Z") interesează mai ales indexul şi mediul şi apare relativ tîrziu *(Fig. 8)*. Ea se realizează prin hiperextensia

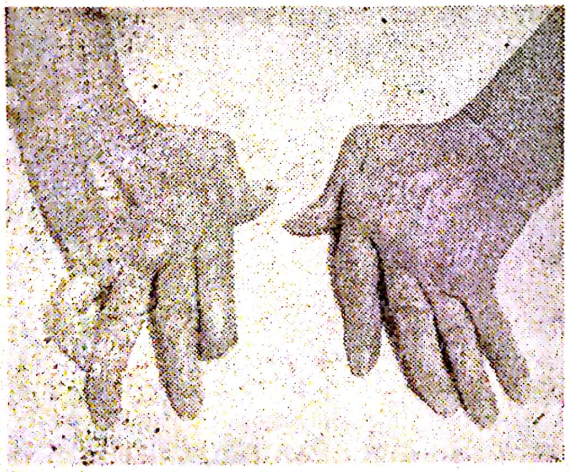


Fig. 8 Poliartrită reumatoidă avansată. Modificări caracteristice ale mîinilor şi degetelor

articulaţiei PIF şi flexia articulaţiei DIF. Modificări digitale „în butonieră" sau „în ciocan", interesînd uneori şi policele, ca şi artrita radiocarpiană cu limitarea mişcărilor de extensie şi supinaţie, anchiloză în flexie sau chiar luxaţie dorsală, completează tabloul clinic al mîinii reumatoide.

Este evident că din punct de vedere al capacităţii funcţionale toate aceste modificări au consecinţe uneori catastrofale. Trebuie totuşi menţionat că dexteritatea este mai sever afectată prin limitarea mişcărilor articulare decît de deformările şi poziţiile vicioase propriu-zise.

„Piciorul reumatoid". Afectarea articulaţiilor MTF în cadrul PR duce la aplatizarea şi chiar la apariţia unei convexităţi la nivelul arcului anterior al boltei plantare. Această tulburare statică este de regulă însoţită de un *halux valgus* şi de devierea externă a celorlalte degete, care pot suferi modificări de formă („în gheară", „în ciocan") *(Fig. 9)*.

Ansamblul tulburărilor statice realizează de cele mai multe ori aspectul de „picior plat valgus", care, împreună cu artrita tibiotarsiană şi subastragaliană, produce bolnavului tulburări importante în mers (mai ales pe scări şi teren accidentat) şi-l împiedică să poarte încălţămintea obişnuită.

Alte manifestări articulare. Artrita cotului se soldează de obicei cu limitarea extensiei şi a pronaţiei. Cu timpul această poziţie se fixează fără ca ea să atragă consecinţe funcţionale însemnate.

Activitatea membrului superior în cadrul PR este mai serios împiedicată de localizarea scapuloumerală, care poate realiza o anchiloză în adducţie şi rotaţie internă.

Fig. 9 Același caz ca și în figura 8. Modificări la nivelul picioarelor

Genunchiul este relativ frecvent afectat în cursul PR, cu toate că rareori suferința la acel nivel ocupă primul loc pe scena clinică. Tumefierea articulației se realizează pe seama îngroșării membranei sinoviale, care, la acest nivel, poate fi palpată. Hidartroza este de obicei moderată și ușor de evidențiat prin semnul rotulei. În formele vechi cu hidartroză voluminoasă se poate realiza forțarea comunicării dintre cavitatea articulară a genunchiului și bursa gastrocnemianului sau semimembranosului cu formarea chisturilor popliteale (chisturi Baker). Statica și mersul sînt uneori afectate prin fixarea în semiflexie a genunchilor.

Prezența unei coxite, mai ales bilateral, este un semn de gravitate în PR și completează dificultățile posturale ale poliartriticilor.

Coloana vertebrală este mai rar afectată în cursul PR. Algiile cervicale și redoarea exprimă clinic această localizare. În cazuri extreme, o luxație atlantoaxoidiană poate duce la apariția, prin compresiune medulară, a unor semne neurologice (parestezii ale extremităților, sindrom piramidal) (34) și chiar la moarte (160).

Manifestările extraarticulare

În marea majoritate a cazurilor, simptomatologia articulară a PR domină tabloul morbid și manifestările extraarticulare, chiar prezente, sînt relativ puțin importante. Într-un număr redus al cazurilor interesarea sistemică devine serioasă, adesea fatală, însoțind de regulă o artropatie diseminată gravă sau deosebit de avansată. În acest context, termenul de PR ar trebui înlocuit cu cel de „boala reumatoidă", dacă nu în uzul curent, cel puțin în semnificația care trebuie să i se atribuie (85).

Manifestările extraarticulare din PR sînt multiple, proteiforme și ar putea fi clasificate, pentru circumstanță, după raportul lor cu boala, în: determinări sistemice și viscerale ale bolii propriu-zise (datorate, de cele mai multe ori, vasculitei sau amiloidozei), consecințe ale tratamentelor aplicate, și asociații morbide.

Inima și vasele. Nu există o cardiopatie clinic decelabilă care să fie caracteristică pentru PR, dar datele necroptice indică cu certitudine că afectarea cardiacă la poliartritici este considerabil mai mare (55%) decît la martorii de vîrstă corespunzătoare.

Cardiopatia reumatoidă granulomatoasă, cu leziuni foarte asemănătoare celor din nodulii subcutanați, răspîndite în toate tunicile inimii, prezente uneori fără manifestări articulare concomitente (87), este considerată specifică de mai bine de 20 ani și survine cu o incidență de 5—10% pe materialul necroptic. Alte manifestări mai puțin caracteristice sînt: miocardita interstițială (19,5%), pericardita (pînă la 40%), și, în mai mică măsură, leziunile valvulare sau amiloidoza cordului (150). Incidența relativ mare a infarctului miocardic la bolnavii cu PR (10—20%) (124), se explică prin coronarita reumatoidă

Scanned with OKEN Scanner

asociată în grade variate cu modificări aterosclerotice.

În ciuda acestor constatări, cardiopatia reumatoidă este rareori diagnosticată ca atare în timpul vieţii. Cauzele sînt multiple: reducerea activităţii motoare a pacienţilor, uzul de analgezice, tendinţa de a atribui durerea precordială unor cauze toracice parietale, interferenţa cu alte boli cardiovasculare ale vîrstei etc.

Leziunile vasculare sînt o modificare constantă şi esenţială a formelor severe de PR. Simptomele vasomotorii, în special „degetele reci" sau sindromul Raynaud, se întîlnesc frecvent, începînd de la debut, şi pot evolua spre leziuni ischemice ale pulpei degetelor. La bolnavii cu noduli subcutanaţi şi titruri mari ale FR, aceste modificări au, de obicei, ca substrat „microangiopatia trombotică" sau o endarterită obliterantă a vaselor digitale demonstrabilă prin arteriografie (223).

Leziuni obstructive, soldate cu gangrene mutilante, au fost descrise şi la nivelul marilor trunchiuri arteriale. Arterita necrozantă difuză caracterizează, alături de multinevrită, formele „maligne" ale PR.

Plămînul şi pleura. În cadrul manifestărilor extraarticulare ale PR, au fost descrise numeroase forme de afectare a aparatului respirator, dar simpla coincidenţă a unei boli pleuro-pulmonare şi a unei poliartrite nu este suficientă pentru afirmarea, în cazul dat, a „plămînului reumatoid". Afectarea pulmonară în cursul bolii, subiect de controversă actuală, poate fi considerată ca certă atunci cînd, la examenul histopatologic, se pun în evidenţă noduli reumatoizi.

Pneumopatiile interstiţiale apar cu o frecvenţă de aproximativ 1% ca şi manifestări fugace sau persistente, cu imagini radiologice evidente, deşi variate ca aspect. În forma lor cronică realizează un tablou clinic dominat de dispnee şi evoluează, cu alterarea probelor funcţionale (reducerea capacităţii vitale, a capacităţii de difuziune şi hipoxie arterială), spre cordul pulmonar. Relaţia acestei forme de „plămîn reumatoid" cu fibroza interstiţială difuză idiopatică (Hamman-Rich) este discutată prin prisma anomaliei serologice comune, prezenţa FR (165).

„Plămînul reumatoid multinodular", recent descris de SIENIEWICZ, este o manifestare mai rară şi trebuie diferenţiată de binecunoscutul sindrom Caplan-Colinet (164).

Pleurezia survine în aproximativ 5—6% din cazurile de PR, manifestîndu-se uneori ca o tulburare revelatoare a bolii. Lichidul este de regulă în cantitate mică, serocitrin, cu limfocite în sediment şi activitate LDH crescută. În cazuri rare, colecţia pleurală se manifestă ca un empiem (45). Similar cu exsudatele sinoviale, au fost semnalate ragocite în sediment şi teste latex-F-II pozitive. Totuşi prezenţa FR nu poate fi considerată ca şi „stigmatul" pleureziei reumatoide întrucît a fost recent descoperită la titruri surprinzător de mari în exsudate pleurale de altă origine.

Aparatul digestiv. Alterările organice sau funcţionale ale tubului digestiv în cadrul PR sînt rare, polimorfe şi relativ puţin studiate. Modificările esofagiene, incidenţa crescută a ulcerului gastric şi duodenal, şi alterările intestinale cu malabsorbţie consecutivă, rezultă cu mare probabilitate din acţiunea conjugată a mai multor factori: leziuni vasculare (care pot realiza chiar tabloul infarctului intestino-mezenteric), amiloidoza secundară, abuzul de analgezice, corticoterapia şi, în măsură mai mi-

Scanned with OKEN Scanner

că, prezența anticorpilor circulanți autoreactivi (180). De remarcat că biopsia rectală este recomandată de cei mai mulți autori ca o metodă de rutină în depistarea depozitelor de amiloid și a vasculitei din cadrul PR.

Există puține date din care să rezulte că procesul reumatoid afectează ficatul. Studiile care au pornit selecționînd, pentru investigația histologică, bolnavii de PR cu teste de explorare funcțională alterate, indică, în 0,9% pînă la 15% din cazuri, modificări minime și lipsite de specificitate: infiltrații limfocitare difuze sau concentrate în spațiile portale, grade diferite de steatoză sau sideroză hepatică, discretă fibroză periportală. Prezența anticorpilor antimitocondriali în serul poliartriticilor, care, după DONIACH și WALKER, evoluează constant cu leziuni histologice hepatice, indică posibilitatea unei hepatopatii autoimune în cadrul PR și mai ales în sindromul Sjögren (245).

Rinichiul. Afectarea primară renală în cadrul PR este posibilă dar rară. Investigațiile clinice, funcționale și morfologice conjugate au stabilit că amiloidoza renală, însoțită sau nu de proteinurie, este prezentă la 5—20% dintre bolnavi, de obicei în relație directă cu durata și severitatea evoluției bolii.

Rinichii mai pot fi interesați în cadrul PR în legătură cu uzul sau abuzul de medicamente cunoscute pentru nefrotoxicitatea lor, ca sărurile de aur sau fenacetina. De asemenea au fost descrise infecțiile urinare și pielonefrita, pe fondul rezistenței scăzute a organismului la poliartritici (8, 35).

Sistemul nervos. Neuropatia periferică moderată, simetrică, predominant senzitivă, cu tabloul clinic dominat de parestezii, în special la nivelul membrelor inferioare, cu fluctuații de intensitate, uneori neașteptate, este considerată ca o manifestare benignă în cadrul PR (44). Cu totul alta este situația neuropatiei senzitivo-motorii (multinevrita sau *mononeuritism multiplex),* (78), care apare ca o tulburare gravă și ireversibilă în cadrul PR zisă „malignă", în strînsă asociație și probabil dependentă de arterita necrozantă diseminată. Majoritatea nervilor periferici sînt afectați unul după altul ducînd, în cele din urmă, la pierderea definitivă a sensibilității și funcției motorii.

Neuropatia „de compresiune" apare legată de afectarea structurilor articulare și periarticulare. Cazul cel mai frecvent este al sindromului de canal carpian, care antrenează compresiunea nervului median.

Interesarea coloanei vertebrale poate realiza dureri cu topografie radiculară, cu sau fără semne obiective.

Ochiul și anexele. Cea mai frecventă afectare oculară în PR este keratoconjunctivita uscată (14%), element care, alături de xerostomie și artropatia de tip reumatoid, realizează sindromul Sjögren. Foarte probabil că aplicarea unor metode sensibile ca testul Schirmer și sialografia izotopică ar putea mări considerabil acest procent.

Alte manifestări oculare, ca de exemplu iridociclita, sînt mai frecvente în PR juvenilă (8%) decît în PR a adultului (1,6%). Mult mai rară, dar redutabilă prin compromiterea funcției vizuale, este localizarea unui nodul reumatoid la nivelul sclroticei, situație care poate duce la complicații severe ca: perforația, glaucomul sau dezlipirea de retină (121).

Sistemul hematoformator. Anemia este o tulburare aproape constantă în PR, intensitatea ei fiind considerată ca un criteriu de apreciere a stării și

Scanned with OKEN Scanner

gradului de evolutivitate a procesului morbid. Aspectul hematologic sugerează cel mai frecvent deficitul de fier, realizat îndeosebi prin procesul inflamator cronic, malabsorbția și alterarea proteinelor transportoare; dar s-au citat și cazuri cu anemii macrocitare, uneori cu modificări medulare de tip megaloblastic care s-ar datora fie unui deficit de vitamină B_{12} și acid folic legat de boală, fie coincidenței fortuite cu anemia Biermer. Există și alte condiții care contribuie la accentuarea anemiei prin PR: infecții secundare, hemoragii oculte de cauză medicamentoasă, hemoliza, tulburări ale hematopoiezei medulare etc., (227).

Aproximativ un sfert din cazurile de PR juvenilă și 5—10% din PR a adultului evoluează cu splenomegalie. Forma extremă a acestei asociații este realizată de sindromul Felty, care evoluează în plus cu leucopenie și trombocitopenie. Adenopatia (30%), și mai rar edemul de origine limfatică, sînt de asemenea semnalate la bolnavi cu PR, iar cele cîteva cazuri de asociație cu limfoame maligne ridică probleme delicate de interpretare patogenică.

Pielea și țesutul celular subcutanat. Bolnavii cu PR prezintă o gamă largă de manifestări cutanate nespecifice; determinate de cauze variate în legătură cu boala: anemie, malnutriție, hipovitaminoze, tratament cu derivați butazolidinici, săruri de aur, antimalarice de sinteză etc.

Pielea palidă, subțiată, strălucitoare și lipsită de pilozitate, extrem de sensibilă la infecții și microtraumatisme, care se soldează uneori cu ulcerații atone, mai ales la bolnavii tratați cu corticosteroizi, este o constatare familiară pentru clinician (51). Eritemul eminenței tenare și hipotenare *(liver palms)* se întîlnește la bolnavii cu PR aproape tot atît de des ca și la cei cu hepatopatii, fără ca în acest context să sugereze afectarea ficatului (151).

Aproximativ 20—25% dintre bolnavii cu PR prezintă noduli subcutanați de dimensiuni variabile, situați la nivelul proeminențelor osoase ale regiunilor solicitate mecanic prin presiune. Aceștia pot fi considerați ca și manifestarea extraarticulară tipică a PR. În afara valorii diagnostice, nodulilor subcutanați li se atribuie și o semnificație prognostică: lipsesc aproape constant în PR seronegativă și apar în formele intens seropozitive, cu evoluție rapidă, nefavorabilă.

Mușchii și tendoanele. Afectarea musculară în PR este frecventă în raport cu celelalte forme de reumatisme inflamatoare, manifestîndu-se prin mialgii și atrofie, care contribuie la impotența funcțională și deformațiile caracteristice bolii în stadiul avansat (144). Studiile histologice au evidențiat modificări de tip inflamator variabile, inconstante și nespecifice, departe de a avea specificitatea „polimiozitei nodulare". Electromiogramele au indicat semne de alterare funcțională în aproape toate cazurile de PR, cu predominanța leziunilor de tip miopatic și polimiozitic, începînd din stadiile precoce ale bolii, și aparent fără legătură cu starea articulațiilor adiacente sau cu activitatea generală a procesului morbid.

În ciuda similitudinilor serologice între PR și *miasthenia gravis,* testul sensibilității la curara nu a indicat existența unei miastenii latente la poliartritici.

Procesul morbid în sine sau unele evenimente legate de acesta, ca de exemplu imobilizarea sau tratamentul cu steroizi (în special derivații fluorurați), contribuie într-o măsură variabilă și insuficient cunoscută la

Scanned with OKEN Scanner

producerea acestor modificări complexe. Recent se subliniază intervenţia posibilă a tulburărilor microcirculatorii locale şi a leziunilor nervoase, implicînd cilindraxul.

Puseurile de tenosinovită pot adesea preceda debutul simptomelor articulare ale PR, iar, în stadiile mai avansate ale bolii, parte din restricţia motorie şi disabilitatea „mîinii reumatoide" se poate datora alterării tendonului sau tecii sale.

FORME CLINICE

PR SERONEGATIVĂ

La aproximativ 20% din cazurile de PR, prezenţa FR, tulburarea imunologică principală a bolii, nu poate fi pusă în evidenţă prin metode uzuale. Chiar dacă se exclud erorile de diagnostic, seronegativităţile ocazionale (de stadiu precoce) sau cazurile la care FR este adsorbit la suprafaţa limfocitelor şi ca atare evidenţiabil numai prin testul rozetei reumatoide, în mod cert rămîne un număr de cazuri la care criteriile ARA şi evoluţia în timp permit un diagnostic de PR definită, în absenţa anomaliei imunologice caracteristice. Cu toate că nu constituie o veritabilă problemă de diagnostic, existenţa PR seronegative rămîne un punct de discuţie nozologică şi doctrinară.

Într-un studiu clinico-biologic complex, efectuat pe 711 cazuri, MÜLLER şi colab. (168) au stabilit că între PR seropozitivă şi PR seronegativă există diferenţe notabile. PR seronegativă debutează mai frecvent cu alură subacută, are tendinţa să afecteze la început mai ales articulaţiile mari de o manieră asimetrică şi să evolueze cu lungi perioade de remisiune spontană, avînd un prognostic mai favorabil. Autorii nu citează diferenţe semnificative între cele două forme serologice ale PR în ceea ce priveşte gradul de activitate inflamatoare şi spectrul celorlalte modificări imunologice. SUTEANU şi colab. (216) insistă în plus asupra altor caracteristici ale PR seronegative: debut la vîrste mai tinere, manifestare oligoarticulară, afectare mai frecventă a articulaţiilor coxofemurale, semne radiologice mai discrete. În sfîrşit, pe baza unui studiu comparativ riguros, incluzînd investigaţia citoimunologică a lichidului sinovial şi examenul histopatologic al membranei sinoviale, se poate trage concluzia că între PR seropozitivă şi cea seronegativă nu există decît diferenţe cantitative de grad, incidenţă şi coincidenţă a diferitelor manifestări clinice, anatomopatologice şi biologice (17). Este foarte posibil ca progresul în tehnicile de investigaţie imunologică să permită evidenţierea la nivel tisular a unor cantităţi mici de FR şi la bolnavii cu PR seronegativă, aşa cum s-a întîmplat în cazul poliartritei la hipogamaglobulinemici (189). WATTRE şi colab. (241) au confirmat recent prezenţa unor cantităţi însemnate de FR şi complexe imune circulante în PR seronegativă.

PR „MALIGNĂ"

Denumirea de PR „malignă" aparţine lui BEVANS şi colab. şi a fost propusă în anul 1954 pentru a caracteriza gravitatea tabloului clinic, interesarea sistemică pluriviscerală şi rapiditatea evoluţiei progresive întîlnite în unele cazuri. Această formă clinică, denumită şi PR fulminantă,

Scanned with OKEN Scanner

s-a dovedit a avea un substrat morfopatologic particular: prezența leziunilor de arterită cu necroza fibrinoidă a pereților vaselor mici din mai multe regiuni ale organismului.

Urmărind literatura reumatologică a ultimilor ani frapează numărul mare de cazuri de PR „malignă" descrise. Se admite astăzi că această creștere a frecvenței bolii este legată de aplicarea nejudicioasă a tratamentului cu doze mari de cortizon, care ar induce în PR așa-numitul „sindrom de agravare" sau „colagenopatie cortizonică" (40). Cu toate acestea este evident că un număr de cazuri evoluează de la început cu un tablou clinic și biologic grav, apropiat de cel al unor colagenoze, în special LED („overlap syndrome" sau colagenoze nediferențiate).

Din punct de vedere clinic această formă se întîlnește mai frecvent în decada a 5-a și a 6-a de viață, fără vreo diferență semnificativă între sexe, evoluînd cu următoarele elemente considerate definitorii pentru caracterul „malign" al bolii: starea generală alterată, subfebrilități continui sau subcontinui, paloare prin anemie, adenopatie, splenomegalie, osteoporoză difuză, leziuni cutanate (purpură sau leziuni ulcero-necrotice), noduli subcutanați și edeme. Manifestările pluriviscerale ale PR „maligne" (cardiovasculare, pulmonare, digestive, renale și în special multinevrita) completează această descriere și au fost prezentate la capitolul manifestărilor extraarticulare ale PR.

Din punct de vedere biologic PR „malignă" este caracterizată prin titruri mari ale FR seric, prezența AAN și pozitivitatea frecventă a testului LE, VSH foarte accelerată și alterări severe ale tabloului proteinelor plasmatice.

Mecanismele patogenetice care duc la realizarea acestei forme particulare de manifestare și evoluție a PR, a cărui prognostic este foarte rezervat, sînt în mare parte necunoscute, dar se admite o oarecare similitudine cu evenimentele imunologice care au loc în mediul articular. Din acest punct de vedere, angiopatia PR „malignă" se încadrează în grupul mare al vasculitelor induse prin complexe imune circulante (93, 203).

SINDROMUL FELTY

În anul 1924, FELTY a descris sindromul care-i poartă numele, caracterizat prin asocierea unei poliartrite a adultului cu splenomegalie și leucopenie. Acestei triade simptomatice i s-au adăugat ulterior cîteva semne accesorii: pigmentarea suprafețelor tegumentare expuse, slăbirea în greutate, adenopatia și anemia. Din punct de vedere clinic, artrita sindromului Felty este moderată și precede cu ani de zile instalarea celorlalte modificări prezentîndu-se în momentul examinării sub aspectul caracteristic al unei PCE relativ stabilizate în ceea ce privește activitatea inflamatoare locală. Adenopatia are o predilecție pentru regiunile axilară și inghinală, iar splenomegalia este de obicei moderată. Aspectul tegumentelor este mai rar modificat (5% din cazuri) de o pigmentație brună cu nuanță gălbuie, prezentă la nivelul zonelor neacoperite de îmbrăcăminte (față, mîini, gît) (170).

Semnele biologice în sindromul Felty sînt: leucopenia cu neutropenie (între 500 și 3500 celule/mmc), responsabilă probabil de frecvența mare a infecțiilor la acești bolnavi (65% din cazuri), trombocitopenia.

Scanned with OKEN Scanner

anemia hiposideremică şi/sau hemolitică, probabil secundară, hipergamaglobulinemia, pozitivitatea cvasiconstantă a testelor serologice pentru FR, incidenţa relativ crescută a testelor LE pozitive (65).

Ca şi în cazul PR „maligne", discuţiile nozologice şi patogenice în jurul sindromului Felty sînt departe de a fi încheiate. Natura exactă a tulburărilor hematologice observate nu este precizată, dar există suficiente argumente pentru a le considera de cauză imunologică într-un context biologic care situează această formă insolită a PR la graniţa cu LED (154). WEISSMANN şi ZVAIFLER (244) au evidenţiat în serul bolnavilor AAN cu afinităţi faţă de nucleii granulocitelor iar LOGVE (143) a semnalat fenomenul de aderenţă a imunoglobulinelor la suprafaţa acestor celule.

După ANDRIES şi colab. (3), una dintre trăsăturile distinctive ale sindromului Felty, faţă de forma obişnuită a PR, este coexistenţa în ser a IgM (FR) (81% din cazuri), cu aşanumitele „complexe intermediare" formate din IgG (FR). Complexele imune IgM (FR) — IgG (FR). — C' sînt fagocitate masiv de către leucocitele polinucleare, ceea ce ar explica neutropenia la aceşti bolnavi. Restul manifestărilor clinice corespund probabil vasculitei prin factori imuni circulanţi.

PR JUVENILĂ

Există numeroase diferenţe clinice şi biologice între PR a adultului şi PR cu debut în copilărie. Concepţia cea mai răspîndită astăzi este aceea că PR juvenilă este o formă clinică a bolii reumatoide care se manifestă pe un teren particular (98), cu toate că în opinia unor autori această boală îşi reclamă independenţa nozologică. La ultima reuniune de lucru a O.M.S., dedicată acestui subiect, s-a recomandat utilizarea termenului de artrită cronică juvenilă (166).

Descrierea unor cazuri cu debut la vîrsta adultului (96) şi observaţiile epidemiologice în legătură cu unele particularităţi clinice şi evolutive ale bolii (215), acreditează ideea că actuala PR juvenilă nu este o boală unică, ci un sindrom eterogen în care cel puţin două entităţi morbide îşi revendică individualitatea: sistemică şi progresivă (oligo- sau poliarticulară) (157). De asemenea nu este clarificată încă relaţia PR juvenilă cu sindromul Wissler-Fanconi *(subsepsis allergica)*.

PR juvenilă debutează rareori înainte de vîrsta de 6 luni şi are o uşoară tendinţă de a afecta predominant sexul feminin. În aproximativ 25% din cazuri, debutul este brusc cu febră, erupţie cutanată, adenopatie generalizată, splenomegalie şi poliserozită (tipul Still), dar, în majoritatea situaţiilor (50%), boala începe ca o poliartrită cu alură acută sau subacută (183). Debutul monoarticular nu este excepţional şi apare aproximativ la un sfert din pacienţi (38).

Erupţia cutanată din PR juvenilă se prezintă sub aspect eritematos maculo-papulos, nepruriginoasă, răspîndită pe trunchi, gît şi extremităţi, avînd un caracter efemer (ore sau zile) şi poate fi provocată prin grataj (semnul lui Köbner). S-au citat cazuri în care astfel de erupţii cutanate însoţite de febră au precedat debutul articular cu luni şi chiar ani de zile.

Forma de manifestare articulară a PR juvenilă este o oligo- sau poliartrită (în medie 3—4 articulaţii afectate), însoţite de dureri moderate şi

Scanned with OKEN Scanner

semne locale, de obicei reduse, între puseuri. Se citează relativ frecvent (25% din cazuri) absența durerii și a redorii matinale, criteriu clinic adesea înșelător, avînd în vedere sensibilitatea diferită a copiilor față de leziunile articulare în general (133). Localizările PR juvenile la nivelul articulațiilor membrelor inferioare se însoțesc adesea, mai ales la băieți, de interesarea articulațiilor sacroiliace și ale coloanei vertebrale, într-un proces inflamator care nu poate fi diferențiat clinic sau radiologic față de SA.

Evoluția artritei din cadrul PR juvenile este capricioasă, în puseuri subacute sau acute, uneori fulminante, alternînd cu lungi perioade de remisiune spontană. Pubertatea nu pare să influențeze favorabil evoluția cum s-a crezut inițial (37). Formele sistemice ale PR juvenile prezintă în general o îndelungată activitate inflamatoare (peste 10 ani, la 50% din cazuri) și se soldează la aproape toți bolnavii cu o coxită care antrenează adesea o anchiloză radiologică (158). Formele progresive oligoarticulare au un prognostic funcțional favorabil spre deosebire de cele poliarticulare care determină redori permanente, dar de regulă cu alterări radiologice tardive (159). Dacă suferința continuă să se manifeste la adulți ea îmbracă aspectul clinicoevolutiv al formei obișnuite a PR (86). În aceste cazuri există două semne care indică debutul în copilărie: hipotrofia staturală și micrognatia.

Manifestările extraarticulare diferă într-o oarecare măsură de cele din PR a adultului. Se remarcă frecvența mare a iridociclitei (8—15% din cazuri), care poate avea consecințe grave pentru funcția vizuală, proporția comparativ redusă a nodulilor subcutanați, adeno-splenomegalia și manifestările inflamatoare la nivelul seroaselor, (75). Manifestările extraarticulare sînt mai polimorfe și mai nete în forma poliarticulară a PR juvenile.

Semnele radiologice sînt necaracteristice. Din punct de vedere biologic apar modificări hematologice și ale testelor nespecifice de inflamație, compatibile cu tabloul clinic de reumatism inflamator. Incidența testelor pozitive pentru depistarea FR nu depășește cifra de 10—30%, iar celulele LE pot fi evidențiate abia la 10% din bolnavi. Se remarcă o frecvență mare (30%) a titrurilor mari ale ASLO (155), constatare care a permis dezvoltarea unor speculații etiopatogenice în legătură cu infecția streptococică. Nu se cunoaște încă semnificația exactă a recentei semnalări în legătură cu creșterea exagerată a nivelului transaminazelor serice la unii dintre bolnavii cu PR juvenilă (185).

Cauzele care produc PR juvenilă nu sînt încă cunoscute, dar se poate presupune, în mod rezonabil, că în realizarea tabloului morbid intervine un mozaic de factori printre care pe primul plan se situează cei legați de reactivitatea imunologică a copilului (38).

PR LA VÎRSTNICI

Debutul PR la vîrstnici nu este o raritate. Avînd în vedere posibilitatea unor suferințe asociate și a modificărilor articulare preexistente, boala se poate prezenta sub aspecte clinice care, uneori, marchează diagnosticul cu un coeficient de eroare inevitabil. MOESMANN (163), care a dedicat acestei forme clinice un studiu aprofundat, consideră că PR la bătrîni are

Scanned with OKEN Scanner

următoarele caracteristici: distribuţia egală în sexe, debut brusc cu aspect clinic de poliartrită evidentă, uneori cu caracter saltant, evoluţie subacută şi prognostic articular comparativ mai bun decît în PR obişnuită. Autoarea atrage atenţia asupra dificultăţii diagnosticului PR la vîrstnici pe baza criteriilor ARA, mai ales cînd este vorba de aplicarea excluderilor.

În practică, principalele probleme de diagnostic diferenţial sînt ridicate de recunoaşterea sindroamelor articulare paraneoplazice şi a unor eventuale suferinţe asociate (guta, artritele infecţioase, mielomul multiplu etc).

DATE DE LABORATOR

Ca şi suferinţă inflamatoare cronică a ţesutului conjunctiv, PR evoluează cu o serie de perturbări biologice, parte din ele adaptate pentru uzul laboratorului clinic. Trebuie precizat că în ciuda extraordinarei proliferări a tehnicilor şi procedeelor de diagnostic, acesta rămîne esenţialmente bazat pe datele clinico-evolutive.

TESTE IMUNOLOGICE

PR evoluează cu o multitudine de perturbări imunologice care justifică din plin apartenenţa ei la grupul mare şi atît de eterogen al bolilor autoimune. Implicaţiile teoretice ale acestui aspect au fost discutate la capitolul etiopatogeniei. În cele ce urmează vor fi prezentate procedeele curente de laborator care permit identificarea unor manifestări disimunitare care pot contribui la diagnosticul PR (152).

După cum s-a văzut, serul poliartriticilor conţine un factor de natură gamaglobulinică, aparţinînd de obicei grupului IgM, care se comportă ca şi un anticorp faţă de IgG umane şi ale unor specii animale. Sistemul imun IgM (FR) — IgG este de tip precipitant şi ca atare nu poate fi evidenţiat în serul bolnavilor decît prin ultracentrifugare (complexe 22 S). Conform unui principiu al imunologiei, evidenţierea lui necesită fixarea antigenului (IgG) pe un suport inert cu scopul de a transforma reacţia de precipitare în una de aglutinare pasivă, observabilă cu ochiul liber. Există mai multe tipuri de reacţii pentru depistarea FR prin aglutinare pasivă care diferă între ele prin sursa antigenului şi/sau natura suportului pe care acesta este fixat. *Tabelul nr. 1* le prezintă într-o manieră sintetică, indicînd şi procentul pozitivităţilor în PR (63).

Trebuie precizat că în funcţie de antigenul utilizat pentru încărcarea suportului, aceste reacţii serologice evidenţiază specificităţi diferite în grupul FR. Aşa se explică de ce există diferenţe între proporţia pozitivităţilor în cazul PR. Ca şi regulă generală reacţiile anti-IgG umană (Heller, Singer-Plotz şi Bloch-Bunim) sînt mai frecvent pozitive dar sînt mai puţin specifice pentru PR decît cele anti-IgG de iepure (Waaler-Rose clasic sau modificat). În practică, reacţia Waaler-Rose pozitivă înseamnă aproape obligatoriu pozitivitate şi în cadrul reacţiei latexului sau bentonitei sensibilizate cu IgG umană (fracţiunea a II-a a lui Cohn). Relaţia inversă nu este valabilă. Situaţia se explică prin faptul că FR nu este o singură substanţă ci un complex proteic cu specificităţi diferite comportîndu-se ca un izoanticorp şi/sau ca un eteroanticorp. Se mai discută încă dacă situsurile reactive faţă de diferiţi determinanţi antigenici ai IgG de

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1

Reacţii pentru depistarea FR

Reacţia	Antigenul	Suportul	Legătura antigenului cu suportul	Proporţia pozitivităţii în PR
Waaler-Rose	IgG de iepure anti-hematii de oaie	Hematii de oaie	Imunologică	60—70 %
Waaler-Rose (Modificarea Jaqueline colab.)	IgG de iepure antihematii umane	Hematii de om O Rh-	Imunologică	70 %
Heller	IgG umane (fracţiunea II şi Cohn)	Hematii de oaie tanate	Fizico-chimică	70—75 %
Singer-Plotz	Idem	Particule de latex polistiren	Idem	75—85 %
Bloch-Bunim	Idem	Particule de bentonită	Idem	75—85 %

specii diferite se găsesc situaţi pe aceeaşi moleculă sau pe molecule diferite ale IgM (FR), sau dacă există un singur situs *passe-partout* (anticorp multi-specific *(61) (Fig. 10).*

Reacţiile de aglutinare pentru depistarea FR sînt considerate pozitive de la titrul limită de 1/32 pentru hemaglutinarea Waaler-Rose şi de 1/40 pentru reacţia latexului sensibilizat (Singer-Plotz), cele mai frecvent utilizate în laboratul clinic. Există numeroase variante tehnice ca şi teste gata preparate: *Polyartest* (Fumouze), *Rheumaton* (Wampole), *Latex-RF-Reagenz* (Behringwerke), *Latex-Schnalltest* (Germed), *Bacto-Latex-Test* Difco). Trebuie menţionat că limita pozitivităţii este relativă şi depinde în mare măsură de tehnica adoptată. Interpretarea corectă a rezultatelor presupune o cunoaştere a sensibilităţii care trebuie să fie comunicată clinicianului. Pentru necesităţile de cercetare, care implică relaţii mai exacte, se recomandă convertirea titrurilor obţinute în reacţiile de aglutinare în unităţi internaţionale pe baza testării metodei utilizate asupra standardurilor puse la dispoziţie de către OMS prin Statens Serum Institute, Copenhaga (84).

Procentul pozitivităţii reacţiilor pentru depistarea FR în PR variază

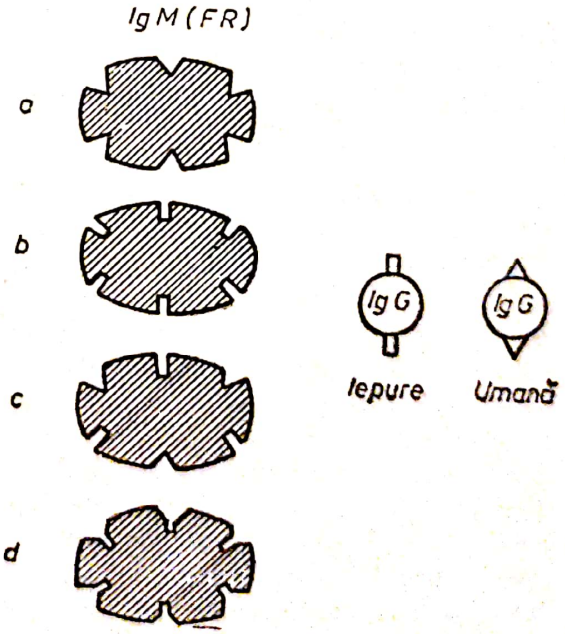


Fig. 10 **Dubla specificitate a factorului reumatoid IgM: repartizarea ipotetică a situsurilor reactive faţă de IgG(după Milgrom şi Witebski)**

după autor în jurul cifrei de 75%. Trebuie menţionat că majoritatea formelor bolii la debut sînt seronegative şi trebuie să treacă un interval de timp, variind între 13—18 luni, pentru ca ele să se pozitiveze. Cu toate acestea există o proporţie de 15—20% din cazurile de PR, la care FR nu poate fi evidenţiat în nici una din etapele evoluţiei, cu toate că nu există nici o îndoială asupra exactităţii diagnosticului. Aceste cazuri sînt PR seronegative descrise anterior.

S-a presupus că în cazul PR seronegative FR nu s-ar găsi liber în circulaţie şi că el ar fi fixat la nivelul ţesuturilor sau a unor celule. Pornind de la principiul imunocitoaderenţei a fost imaginată o tehnică denumită a „rozetei reumatoide". În cadrul ei limfocitele pacientului, izolate şi purificate, sînt incubate cu hematii sensibilizate cu IgG, întocmai ca pentru reacţiile de hemaglutinare. Dacă FR se găseşte la suprafaţa limfocitelor, acestea se vor înconjura cu o „coroană" de hematii sensibilizate, testul fiind pozitiv *(Fig. 11)*. S-a stabilit că rozetele reumatoide apar la 3/4 din bolnavi cu aşa-zisă PR seronegativă (6).

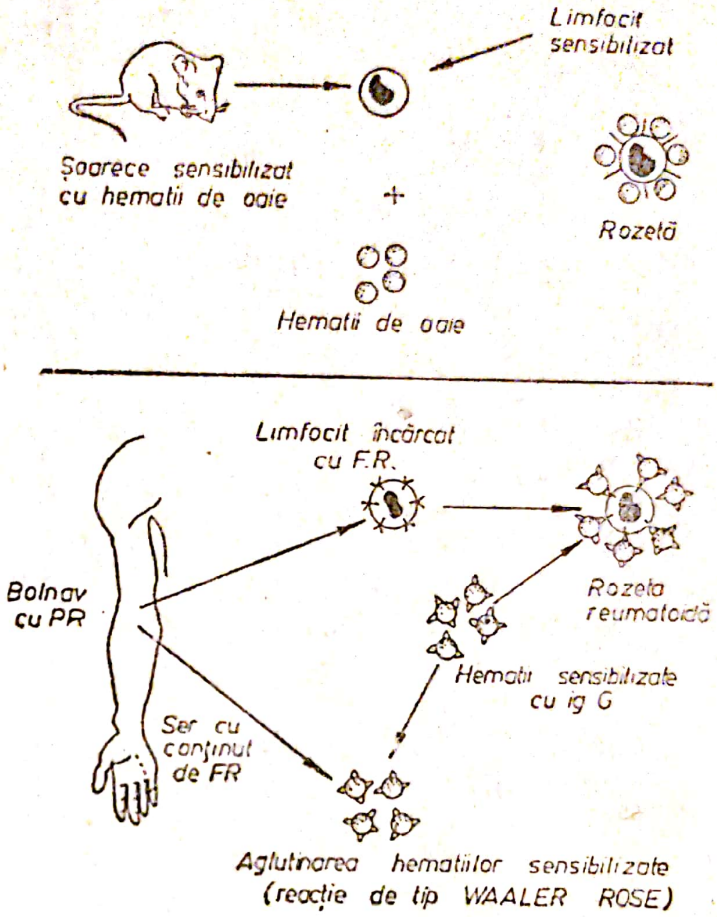


Fig. 11 **Metode pentru depistarea factorului reumatoid. Schema imunocitoaderenţei (sus). Schema reacţiei de tip Waaler-Rose şi a testului rozetei reumatoide (jos) (după Delbarre colab.)**

SINDROMUL INFLAMATOR

PR este însoţită de un sindrom biologic nespecific de inflamaţie care reprezintă un indicator fidel de urmărire a evoluţiei şi a efectelor tratamentelor aplicate. Sub acest aspect, testele nespecifice de inflamaţie sînt mai valoroase decît cele imunologice.

VSH este frecvent utilizată ca şi criteriu de sprijinire a diagnosticului şi de apreciere a evoluţiei PR. La debutul bolii ea este moderat accelerată (20—40 mm în prima oră), pentru ca ulterior să depăşească 100 mm/oră, în cursul puseurilor acute. Se admite că există un paralelism grosier între VSH şi gradul de activitate inflamatoare a bolii.

Modificările proteinelor plasmatice sînt constant întîlnite în PR. Semnificaţia lor în comparaţie cu VSH este mai mică şi, în cele mai multe din cazuri, reprezintă examinări inutile. Se citează: hiperfibrinogenemia, pozitivitatea reacţiilor de floculare, prezenţa proteinei C-reactive şi modificarea profilului electroforetic (hiper-alfa-2 şi hipergamaglobulinemie).

EXAMENUL HEMATOLOGIC

Anemia cu caracter hipocrom sideropriv este frecvent întîlnită şi se datorează unor cauze multiple care au

fost prezentate anterior. De remarcat că în măsura în care cauza ei este perturbarea reutilizării fierului ca urmare a tulburărilor funcţionale ale sistemului reticuloendotelial, anemia reprezintă un bun criteriu de apreciere al activităţii bolii. Acest tip de anemie, denumită „inflamatoare", se caracterizează printr-o sideremie şi siderofilinemie scăzute şi deci un coeficient de saturaţie sub normal. În cazuri mai rare, anemia are ca şi cauză hipersplenismul, hemoliza, tulburarea maturaţiei medulare sau spolierea sanguină de origine digestivă, legată de utilizarea cotidiană a antiinflamatoarelor.

Aproximativ 25% din cazurile de PR evoluează cu leucocitoză moderată (în jur de 10.000 leucocite/mmc) şi polinucleoză. Leucogranulopenia moderată sau gravă (pînă la agranulocitoză) este mult mai rară în PR obişnuită, dar este o tulburare nelipsită a sindromului Felty.

Trombocitopenia moderată, fără manifestări hemoragice, este rezultatul hipersplenismului în cazuri rare de PR.

EXAMENUL LICHIDULUI SINOVIAL

Investigarea fizico-chimică, citologică şi imunologică a revărsatului articular reprezintă o metodă complementară indispensabilă pentru reumatolog şi poate aduce date de o importanţă deosebită în sprijinul diagnosticului în cazurile limită.

Recoltarea lichidului sinovial se face prin puncţie articulară aseptică executată la locurile de elecţie în conformitate cu situaţia anatomică a articulaţiei investigate (211). Se recomandă ca prelevările să fie făcute pe un anticoagulant, heparină sau EDTA. Eşantioanele vor fi centrifugate timp de 10 minute la 1500—2000 r.m.p., reţinînd sedimentul pentru examenul citologic şi superanatantul pentru teste fizico-chimice sau imunologice (21).

În cadrul examenului fizico-chimic interesează culoarea, aspectul, vîscozitatea, conţinutul proteic al lichidului sinovial şi testul cheagului de mucină Ropes.

În PR, lichidul sinovial, extras din articulaţii cu hidartroză mai recentă sau mai veche, cu semne nete de inflamaţie locală, se prezintă sub un aspect serocitrin, uşor translucid, uneori cu flocoane de fibrină care îi conferă un aspect inomogen. În general, vîscozitatea lui este scăzută, fapt care poate fi apreciat, în absenţa determinării vîscozimetrice, prin frecarea unei mici cantităţi între două degete. Conţinutul său proteic este mai mare decît cel normal situîndu-se între 3,5—3,8 g/100 ml. Se remarcă de asemenea o inversare a raportului albumine/globuline (20). Testul Ropes* indică în 70% din cazuri lipsa precipitatului sau un precipitat slab şi friabil.

Numărătoarea elementelor leucocitare se face din eşantionul recoltat înaintea centrifugării, utilizînd o cameră Burker-Türk. Cifrele întîlnite în PR depăşesc 10.000 de leucocite/mmc şi pot ajunge în puseurile inflamatoare severe pînă la valori record de peste 70.000—80.000. Aprecierea proporţiei diferitelor elemente celulare (sinoviocitograma) se face examinînd între lamă şi lamelă o picătură din sedimentul la care se adaugă două picături de soluţie Christensen proaspăt preparată şi cu adaus de uree. Cu ocazia acestui examen

* La trei mililitri din supernatantul lichidului sinovial se adaugă 0,3 ml acid acetic 5%. Se apreciază intensitatea şi densitatea precipitatului.

Scanned with OKEN Scanner

se determină proporţia procentuală a aşa-numitelor *RA-cells* sau ragocite.

Ragocitele sînt polinucleare sau macrofage libere în lichidul sinovial, care prezintă un aspect caracteristic: citoplasma lor conţine un număr de incluziuni cu dimensiuni între 0,5—1 micron, uneori pînă la 3 microni, de culoare cenuşie închisă cu nuanţă verzuie sau, dimpotrivă, albă strălucitoare, în funcţie de reglajul vizei micrometrice (*Fig. 12*). Numărul incluziunilor variază în limite destul de largi de la o celulă la alta, în schimb volumul lor este relativ constant pentru acelaşi lichid sinovial. Parte din aceste celule prezintă semne evidente de degenerescenţă: picnoză, degranulare şi chiar liză.

PR este caracterizată printr-o predominanţă netă a polinuclearelor în lichidul sinovial şi o ragocitoză intensă situată între valorile de 23—60% (21) (*Fig. 13*). Trebuie precizat că ragocitele nu sînt un element celular specific pentru PR, ele se întîlnesc în toate artropatiile inflamatoare, dar nu şi în hidartrozele posttraumatice sau degenerative. Din punct de vedere al naturii lor, ele sînt celule care au înglobat, în cadrul unui proces de fagopinocitoză, diferite complexe imune (în special IgM (FR) — IgG), resturi celulare, fibrină etc.

Testele pentru depistarea FR în lichidul sinovial sînt pozitive în toate cazurile în care FR poate fi pus în evidenţă şi în serul bolnavului. Există un număr de bolnavi la care FR este prezent la început în lichidul sinovial şi apoi în ser, fapt care merită să fie subliniat, dată fiind semnificaţia lui în diagnostic.

O importanţă şi mai mare o are determinarea puterii complementare a lichidului sinovial, care în PR este foarte mult scăzută, uneori nulă. Această constatare este în concordanţă cu consumul local al complementului în cadrul proceselor imunologice, dar are şi o implicaţie netă în diagnostic: practic, cu excepţia LED, nici o altă artropatie nu evoluează cu scăderea complementului în lichidul sinovial (24). Din păcate metoda este laborioasă şi nu stă la îndemîna unui laborator clinic mai modest utilat.

Examenul microscopic al membranei sinoviale, recoltată prin puncţie-biopsie, permite aprecierea criteriilor histologice stabilite de ARA pentru diagnosticul PR (18).

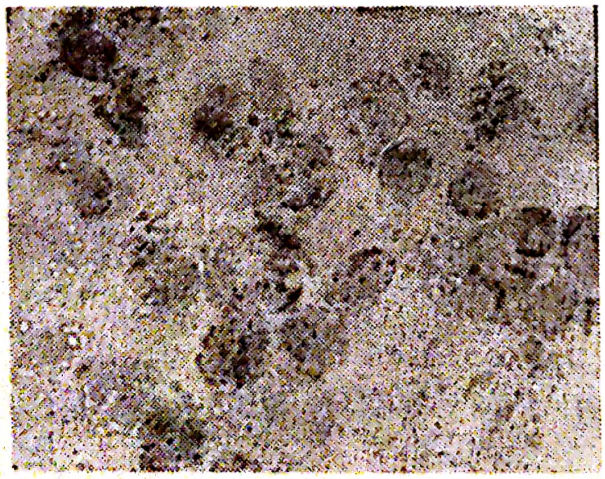


Fig. 12 Ragocite în sedimentul lichidului sinovial al unui bolnav cu poliartrită reumatoidă. Preparat nativ, M.O., Ob. imersie

SEMNE RADIOLOGICE

Explorarea radiologică în PR este un complementar indispensabil al examenului clinic şi biologic furnizînd date importante pentru diagnostic şi mai ales pentru prognostic (106).

Modificările radiologice în stadiile incipiente ale bolii sînt inconstante şi necaracteristice, ceea ce nu înseamnă că metoda nu este utilă, mai ales pentru evitarea unor erori grosolane de diagnostic faţă de artroze, CCAD, SA cu predominanţă perife-

Scanned with OKEN Scanner

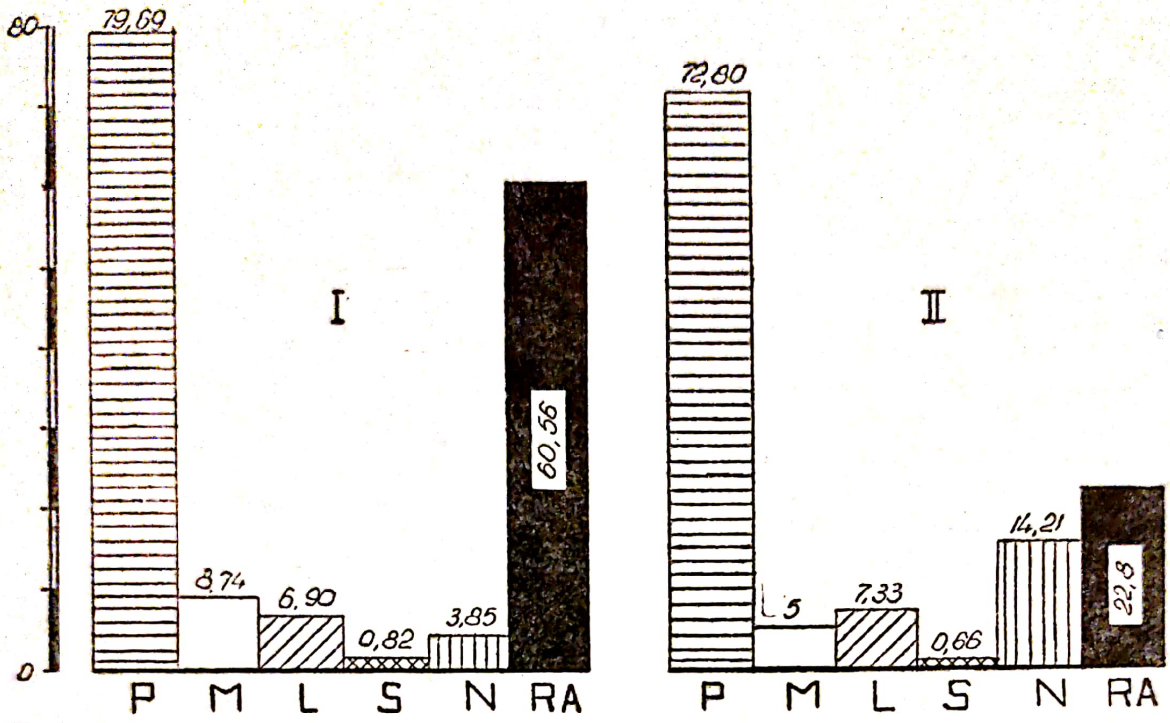


Fig. 13 Sinoviocitogramă întocmită pe baza observaţiilor asupra a 30 de cazuri de poliartrită reumatoidă seropozitivă (I) şi seronegativă (II). P: polinucleare, M: monocite, L: limfocite, S: sinoviocite, N: elemente neidentificabile, RA: ragocite

rică etc. În stadiile avansate ale PR, aspectul clinic atît de caracteristic face inutilă investigaţia radiologică, cu acest scop. Cu totul alta este situaţia valorii prognostice a acestei metode care permite, printr-un bilanţ corect întocmit şi o supraveghere periodică, aprecierea alterărilor cartilajului şi mai ales caracterul lor potenţial reversibil într-o anumită etapă a evoluţiei. Ca şi principiu, clişeele radiologice comparative în două incidenţe, vor fi orientate în funcţie de criteriul clinic (articulaţiile cele mai dureroase şi cele mai deformate), ţinînd seama de faptul că explorarea mîinilor este întotdeauna obligatorie.

Semnele radiologice la debut sînt foarte discrete şi pot lipsi pentru un interval de mai multe săptămîni sau luni. Primele manifestări apar, pe clişeele cu contrast bun, la nivelul micilor articulaţii ale mîinilor, sub forma unei tumefieri a părţilor moi, observată dealtfel şi clinic. Creşterea transparenţei radiologice a epifizelor este de asemenea un semn precoce şi realizează, la nivelul articulaţiilor MCF, MTF, şi PIF clasic descrisă „osteoporoză în bandă" sau „tigrată", comună şi altor boli articulare, care determină o hiperemie locală (LED, SD, forma periferică a SA etc) (30).

Eroziunile, geodele şi pensarea liniei articulare sînt semne mai specifice, dar tardive. Primul care apare, după MURRAY, este o eroziune paraarticulară, simplă pierdere a netităţii conturului osos, care se observă mai bine la baza falangei proximale sau a metacarpienelor la locul inserţiei capsulo-sinoviale. Geodele se

prezintă ca şi lacune rotunde sau ovalare, de mici dimensiuni, slab contrastate, cu conturul fluu, localizate în oasele carpului şi epifizele metacarpienelor, metatarsienelor sau falangelor. Îngustarea interliniei articulare traduce distrugerea ireversibilă a cartilajului prin panusul sinovial invadant. În evoluţie spre stadiile avansate ale bolii, linia articulară dispare, geodele se înmulţesc şi eroziunile evoluează spre zona subcondrală, dînd epifizelor un aspect crenalat *(Fig. 14)*. Aceste aspecte radiologice elementare se combină cu deformările şi subluxaţiile, pentru a realiza tablouri originale, caracteristice şi uşor de interpretat *(Fig. 15, 16)*.

Concentrarea radioizotopilor administraţi pe cale generală în articulaţiile interesate în procesul inflamator a devenit o tehnică de uz curent pentru aprecierea răspîndirii şi intensităţii artritelor din cadrul PR. Substanţa cea mai utilizată este polifosfatul de tehneţiu (Tc_{99-m}) *(Fig. 17)*.

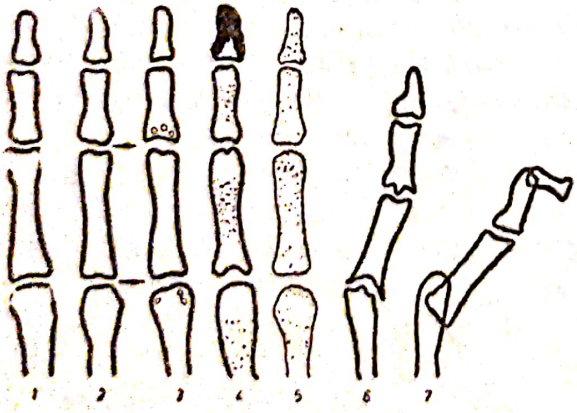


Fig. 14 Reprezentare schematică a semnelor radiologice în poliartrita reumatoidă. 1)—eroziunea stratului bazal, 2)—îngustarea liniei articulare, 3)—zone clare epifizare asemănătoare chisturilor, 4)—osteoporoză juxtaarticulară (prin contrast falsă impresie de acroosteoscleroză), 5)—osteoporoză difuză cu subţierea compactei, 6)—distrugere şi deformare articulară la nivelul falangelor, 7)—subluxaţie severă

Fig. 15 Radiografia comparativă a mîinilor într-un caz de poliartrită reumatoidă.

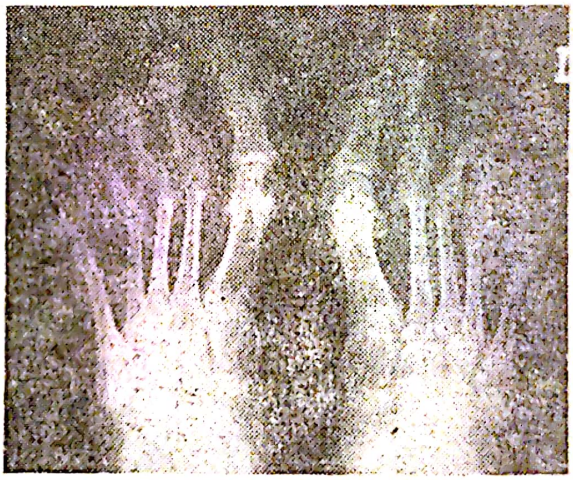


Fig. 16 Acelaşi caz ca şi în figura 15. Radiografia comparativă a picioarelor

Fig. 17 Scintigrafie articulară cu Tc_{99-m} la o bolnavă cu poliartrită reumatoidă. Se remarcă fixarea preponderentă a radioizotopului în articulaţiile mai puternic afectate (radiocarpiană, metacarpofalangienele I şi III)

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC

Avînd în vedere polimorfismul manifestărilor articulare şi extraarticulare ale bolii, diagnosticul PR în diferitele ei faze de evoluţie este bazat pe interpretarea integrată a unui număr de date clinice, radiologice şi histologice. În această direcţie, clinicianul beneficiază de un excelent instrument de lucru prin binecunoscutele criterii ale ARA, stabilite în anul 1958 şi revăzute în anul 1963 *(Tabelul nr. 2).*

Prezenţa a şapte din aceste criterii, cu o persistenţă continuă de minimum şase săptămîni, permite stabilirea diagnosticului de PR „clasică". PR „definită" necesită prezenţa a cinci din criteriile ARA şi o persis-

Tabelul nr. 2

Criteriile A.R.A. pentru diagnosticul PR

1. Redoare matinală
2. Durere la mişcare sau sensibilitate în cel puţin o articulaţie
3. Tumefiere (pe seama părţilor moi sau hidartrozei, nu exclusiv prin componentă osoasă) la cel puţin o articulaţie, cu durata minimă de 6 săptămîni
4. Tumefiere a cel puţin unei alte articulaţii (orice interval dintre două afectări articulare consecutive nu trebuie să depăşească 3 luni)
5. Tumefiere articulară simetrică (afectarea bilaterală a articulaţiilor PIF, MCF şi MTF este acceptată fără simetrie absolută). Afectarea articulaţiilor DIF nu satisface acest criteriu
6. Noduli subcutanaţi la nivelul proeminenţelor osoase pe suprafaţa extensoare a membrelor sau juxtaarticular
7. Modificări radiologice tipice pentru PR (care trebuie să includă cel puţin decalcifierea localizată la nivelul şi în vecinătatea articulaţiilor afectate, nu numai modificări de tip degenerativ, care, totuşi, nu exclud PR).
8. Reacţie de tip Waaler-Rose pozitivă (se acceptă modificările tehnice care nu dau mai mult de 5% rezultate pozitive la normali)
9. Precipitat de mucină slab în lichidul sinovial
10. Modificări histologice caracteristice în membrana sinovială incluzînd cel puţin trei din următoarele: hipertrofie viloasă, proliferarea stratului bordant, infiltraţie intensă cu limfocite şi plasmocite cu tendinţă la formarea de noduli limfoizi, depozite compacte de fibrină la suprafaţă sau în interstiţii, focare de necroză celulară
11. Modificări histologice tipice în nodulii subcutanaţi: focare granulomatoase cu zone centrale de necroză fibrinoidă înconjurate de proliferarea celulelor fixe, fibroză periferică şi infiltrat inflamator de tip cronic predominant perivascular

PR clasică: cel puţin 7 criterii cu persistenţă minimă de 6 săptămîni; PR definită: 5 criterii cu persistenţa minimă a tumefierii articulare de 6 săptămîni; PR probabilă: 3 criterii cu persistenţă minimă de 4 săptămîni

1. Redoare matinală.
2. Sensibilitate sau durere la mişcare cu anamneză de persistenţă sau recurenţă de trei săptămîni.
3. Anamneză sau observaţie pozitivă de tumefiere articulară.
4. Noduli subcutanaţi.
5. VSH accelerată sau proteină C-reactivă pozitivă.
6. Iridociclită.

PR posibilă: 2 criterii cu persistenţă minimă de 3 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

tenţă a semnelor de tumefiere articulară de minimum şase săptămîni, în timp ce pentru PR „probabilă" sînt suficiente trei criterii cu o persistenţă a simptomelor de cel puţin patru săptămîni. Ultimul grad de apreciere în diagnosticul PR este prezentat de forma numită „posibilă", care necesită prezenţa a două din criteriile din partea a doua a tabelului nr. 2 cu o persistenţă de cel puţin trei săptămîni.

Traducînd posibilitatea intricării fenomenelor clinico-biologice pînă la a realiza tablouri asemănătoare PR, din partea unor boli care fac parte din grupul reumatismelor inflamatoare cronice sau a unor suferinţe învecinate, comisia de experţi a ARA a formulat, în anul 1963, un număr de 19 criterii de excludere prezentate sub recomandarea: „prezenţa oricăruia din aceste criterii exclude diagnosticul de PR" *(Tabelul nr. 3).*

Tabelul nr. 3

Criteriile A.R.A. pentru excluderea PR

1. Erupţie cutanată tipică pentru LED
2. Densitate mare de celule LE (patru sau mai multe pe două lame diferite)
3. Aspect histologic de PAN cu necroză segmentară a arterelor asociată cu infiltraţie leucocitară perivasculară, cu tendinţa de a include numeroase eozinofile
4. Atrofia muşchilor cefei şi a trunchiului sau tumefierea musculară persistentă, caracteristice pentru PM
5. Sclerodermie definită (cu modificări difuze, nu cele limitate exclusiv la degete)
6. Tablou clinic caracteristic de RAA cu afectare articulară migratoare şi simptome sau semne de endocardită, îndeosebi cînd sînt însoţite de noduli subcutanaţi (Meynet), eritem marginat şi coree. (Titrul ASLO ridicat nu exclude PR).
7. Tablou clinic caracteristic de artrită gutoasă cu puseuri acute de tumefiere, roşeaţă şi durere, mono- sau poliarticulare, îndeosebi dacă cedează la colchicină
8. Tofi
9. Tablou clinic caracteristic de artrită acută infecţioasă bacteriană sau virală cu: un focar acut de infecţie sau asociere de boală infecţioasă cunoscută, frison, febră, afectare articulară acută, de obicei iniţial migratoare (îndeosebi cînd există culturi pozitive din lichidul sinovial sau răspuns favorabil la antibiotice)
10. Bacil Koch la nivelul articulaţiilor sau aspect histologic de tuberculoză articulară
11. Tablou clinic caracteristic de sindrom Reiter cu uretrită sau conjunctivită asociate cu afectare articulară de obicei iniţial migratoare.
12. Tablou clinic caracteristic de sindrom „umăr-mînă" unilateral cu tumefiere difuză a mînii, urmată de atrofie şi contractură.
13. Tablou clinic caracteristic de osteoartropatie hipertrofiantă cu deformare „în măciucă" şi/sau periostită hipertrofică, îndeosebi cînd este prezentă şi o suferinţă cronică pulmonară.
14. Tablou clinic caracteristic de neuroartropatie cu condensări şi distrugeri ale părţilor osoase ale articulaţiilor afectate şi cu manifestări neurologice asociate.
15. Prezenţa acidului homogentizinic în urină.
16. Aspect histologic de sarcoidoză sau test Kveim pozitiv.
17. Mielom multiplu cu plasmocitoză medulară sau proteină Bence-Jones în urină.
18. Leziuni cutanate caracteristice eritemului nodos.
19. Leucemie sau limfom cu celule caracteristice în sînge, măduvă sau ţesuturi.

Prezenţa oricăruia din aceste criterii exclude diagnosticul de PR

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul complet al PR presupune, în afara recunoaşterii bolii ca atare, precizarea stadiului evolutiv, a capacităţii funcţionale şi a gradului de activitate inflamatoare a procesului morbid. Criteriile de apreciere pentru aceste circumstanţe sînt redate în *tabelele nr. 4, 5, 6* (64, 134).

În anul 1971 KEITEL şi colab. (129) au propus un sistem de evaluare funcţională globală a PR pe baza unui index care ia în considerare suma scorurilor realizate în cadrul a 24 de exerciţii riguros prescrise. Analiza comparativă a scos în evidenţă superioritatea acestui test complex în comparaţie cu celelalte (74).

Tabelul nr. 4

Clasificarea stadială a PR (Steinbrocker)

Stadiul	Semne radiologice	Atrofia musculară	Noduli subcutanaţi	Deformări	Anchiloză
I	Fără leziuni destructive, eventual osteoporoză	—	—	—	—
II	Osteoporoză, eventuale leziuni destructive osoase şi cartilaginoase uşoare	De vecinătate	—	—	—
III	Osteoporoză cu leziuni destructive ale osului şi cartilajului	Extensivă	Posibili	Subluxaţii, deviaţie cubitală, hiperextensie	—
IV	Idem III, în plus semne de anchiloză osoasă	Idem III	Posibili	Idem III	Anchiloză fibroasă sau osoasă

Tabelul nr. 5

Clasificarea capacităţii funcţionale a bolnavilor cu PR (Steinbrocker)

Clasa	Felul capacităţii funcţionale
1	CF completă cu posibilitatea de a exercita normal profesiunea
2	CF normală cu excepţia handicapului durerii şi redorii uneia sau a mai multor articulaţii
3	CF limitată permiţînd bolnavului numai o mică parte din ocupaţiile uzuale şi propria îngrijire
4	Infirmitate importantă : bolnav imobilizat la pat sau în fotoliu, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu dificultate

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 6

Aprecierea gradului de activitate al PR (Criteriile combinate semicantitative A.R.A.)

Criteriul	Gradul 0	Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3
Durata redorii matinale	Sub 5'	5'—2h	2—8 h	Peste 8 h
Astenia	Lipsă	Activitate completă în ciuda unei oarecare oboseli	Întreruperea activităţii pentru odihnă	Oboseală în repaus
Durerea	Lipsă	Numai la mişcare	Şi în repaus	Împiedică somnul
Starea subiectivă a bolnavului	Foarte bună	Aproape bună	Destul de bună	Rea
Capacitate funcţională (Steinbrocker) *	1	2	3	4
Forţa de prehensiune (mmHg. cu tensiometrul)	Peste 200	195—200	115—70	sub 70
Răspîndirea artropatiei**	Lipsă	0— 50	51—100	Peste 100
VSH (mm./h.)	0—20	21— 40	41—70	Peste 70
Hb (gr.)	12,5	12,4—11	10,9—9,5	Sub 9,5
Aprecierea medicului	Inactivă	Minim activă	Moderat activă	Sever activă

Suma aprecierii (criteriul şi gradul corespunzător) reprezintă scorul. Scorul maxim posibil este 30. Prin dividerea scorului total cu 10 se poate exprima gradul de activitate: 0 (inactiv), 1 (minim) 2 (moderat) şi 3 (sever)

* Vezi tabelul nr. 5

** Indexul articular (numărul articulaţiilor periferice dureroase la presiune sau la mişcarea pasivă)

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL PR LA DEBUT

Principala dificultate a reumatologiei practice este recunoaşterea ca atare a PR la debut. În stadiile incipiente ale bolii, aplicarea strictă a criteriilor ARA poate genera erori din mai multe motive: lipsa nodulilor subcutanaţi (criteriul 6 şi 11), absenţa frecventă a FR (criteriul 8), insuficienta conturare a unora dintre manifestările care exclud PR (criteriile de excludere). Numeroase afecţiuni se pot manifesta sub forma unor artropatii cu alură acută sau subacută, cu localizare predominantă la nivelul mîinilor sau realizînd alte aspecte întîlnite la debutul PR (39).

RAA se deosebeşte de cazurile în care PR debutează printr-o poliartrită febrilă cu localizare la nivelul articulaţiilor mari, prin vîrsta tînără a pacientului, punerea în evidenţă a unei angine streptococice premergă-

toare, caracterul saltant şi fluxionar al artropatiei, manifestările cardiace clinice şi/sau electrocardiografice, creşterea însemnată a titrului ASLO. De remarcat că în această formă de început a PR, există aproape întotdeauna o interesare concomitentă, cu grade de intensitate variabilă, a articulaţiilor mici ale mîinilor. Acest criteriu de diagnostic nu poate fi considerat ca evocator întrucît nu exclude cazurile particulare în care RAA evoluează spre un reumatism fibros de tip Jaccoud.

Sindromul Reiter se prezintă cel mai adesea sub forma unei mono-sau oligoartrite cu localizare predominantă la nivelul membrelor inferioare şi poate fi, în mod excepţional, confundat cu un debut atipic de PR. Orientarea corectă a diagnosticului se face pe baza următoarelor criterii: neta predominanţă masculină, vîrsta tînără a pacientului, antecedente urteritice sau uretroprostatită subacută latentă actuală, prezenţa conjunctivitei şi a leziunilor cutaneomucoase. Boala rămîne, în ciuda evoluţiei de cîteva luni, seronegativă şi, în plus, laboratorul poate aduce un argument pozitiv prin evidenţierea incluziunilor (de natură probabil virală) în celulele raclatului din mucoasa uretrală sau din lichidul sinovial.

Colagenozele majore se pot prezenta la debut sub aspectul unei poliartrite aparent banale, manifestată prin tumefieri şi dureri articulare, cu topografie foarte diferită.

LED se poate anunţa sau chiar evolua, timp de luni sau ani de zile, sub masca unor simple poliartralgii cu puseuri acute sau subacute recidivante. Această situaţie pare să fie destul de frecventă (10—30% din cazuri) şi practic diagnosticul diferenţial faţă de PR este aproape imposibil la început, mai ales că unele cazuri evoluează cu teste pozitive pentru FR, mult înainte de a apare pozitivitatea testului LE. Elementele de orientare spre LED rămîn: fotosensibilitatea, intoleranţa alergică faţă de mai multe medicamente (mai ales la o tentativă nefondată de a administra săruri de aur), susceptibilitatea faţă de cele mai diferite infecţii, erupţii cutanate eritematoase multiforme, alopecia, eventuala utilizare a unor droguri capabile de a induce sindroame lupoide (procainamida, hidralazina, metil-DOPA, unele anticonvulsivante etc).

Sindromul Raynaud precede debutul articular al PR dar poate fi manifestarea iniţială în 90% din cazurile de SD. Urmărirea atentă a aspectului tegumentului (nu numai la nivelul degetelor), dispneea, disfagia, coroborate cu examinări funcţionale (probe ventilatorii, radiocinematografia esofagiană) sau histopatologice (biopsia cutanată), contribuie la clarificarea diagnosticului în favoarea SD.

Formele cu debut artralgic ale DM şi PAN sînt mai rare.

Diferitele infecţii virale sau microbiene se pot manifesta în prodrom sau la debut sub forma unor oligo- sau poliartrite: hepatita virală, parotidita epidemică, rubeola, gonoreea, melitococia, unele septicemii cu germeni banali etc. Dintre acestea, singură rubeola poate realiza artrite durabile ale micilor articulaţii, care pot fi considerate, pentru un timp, forme de debut ale PR. Micropoliadenopatia, erupţia cutanată maculopapuloasă, leucopenia, reprezintă criterii de orientare corectă în faţa acestor cazuri. În practică, prezentarea tardivă a bolnavilor la consultaţii, elimină în mare parte din elementele cu care medicul poate opera. Anamneza atentă şi mai ales supraveghe-

Scanned with OKEN Scanner

rea apropiată a evoluției sînt în măsură să asigure excluderea diagnosticului de PR. De remarcat că au fost descrise cazuri de artrită rubeolică evoluînd spre forme certe de PR (149).

Episoadele acute ale artropatiilor metabolice, așa-numitele artrite microcristaline (guta și pseudoguta) se pot confunda în mod excepțional cu PR la debut. Aceste situații nu reprezintă probleme reale ale diagnosticului diferențial, cu condiția ca pe baza unor criterii clinice (antecedente familiale și personale, localizare de obicei monoarticulară, debut brusc sub formă de „atac" etc.) medicul avertizat să procedeze la examenul microscopic al lichidului sinovial unde cristalele de acid uric sau pirofosfat de calciu, pot fi recunoscute cu ușurință.

Formele de manifestare ale unor suferințe mai rare și de natură încă necunoscută, realizînd aspecte inflamatoare articulare, separate prin intervale asimptomatice, intervin și ele în cazuri izolate ca problemă de diagnostic diferențial al formei de PR așa-zis „episodică".

Hidartroza intermitentă se localizează aproape întotdeauna la nivelul genunchiului, pe care îl afectează cu o periodicitate remarcabilă. Cele mai multe cazuri survin la fete în preajma pubertății.

Reumatismul palindromic manifestă o tendință de afectare concomitentă a articulațiilor mari și mici și poate fi confundat cu PR cînd evoluează cu manifestări paraarticulare, caracterizate prin tumefierea țesuturilor moi și chiar apariția unor noduli subcutanați.

Manifestările articulare ale bolii periodice sînt ușor de diferențiat față de debutul PR, dacă se are în vedere originea etnică a pacienților (armeni sau israeliți) și apariția concomitentă a durerilor abdominale.

Un număr de suferințe musculoscheletale, încadrate în așa-numitele „reumatisme abarticulare", pot prezenta similitudini cu PR.

Algodistrofia se caracterizează printr-o tumefiere dureroasă unilaterală a unui membru, cu impotență funcțională. Se știe că în circumstanțe speciale, cum ar fi de exemplu la hemiplegici sau la bolnavii cu sechele după poliomelită, afectarea articulară din cadrul PR poate să fie strict unilaterală (162). Diagnosticul corect al algodistrofiei se bazează pe semnele radiologice de osteoporoză, în lipsa oricărei indicații de suferință a articulațiilor, și pe stabilirea momentului etiologic (traumatic, medicamentos, neuropatic etc.).

Forma zisă „pseudoreumatismală" a osteoartropatiei hipertrofiante Pierre Marie se prezintă la debut sub forma unor artralgii persistente și rebele. Anomaliile unghiale, semnele de periostoză și examenul radiologic sistematic al toracelui clarifică orice dubiu cu privire la natura acestui tip de manifestare morbidă.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PR AVANSATE

După cîțiva ani de evoluție, PR prezintă trăsături clinice și radiologice evidente, care corespund în sensul strict etimologic termenului de „poliartrită cronică evolutivă", cu deformările și anchilozele descrise, sindrom bioumoral caracteristic și manifestări sistemice variate. Cu toate acestea, și în acest stadiu rămîn de discutat o serie de probleme de diagnostic diferențial față de unele artro-

Scanned with OKEN Scanner

patii inflamatoare sau degenerative, care pot realiza, la prima impresie, un tablou foarte asemănător.

LED se poate manifesta în stadiile lui avansate sub aspectul unei PCE. Semnele cutanate, plurivisceropatia, testele imunologice (celulele LE şi anticorpii anti-ADN) şi mai ales scăderea netă a puterii complementare a serului, spre deosebire de PR unde aceasta este normală sau chiar crescută, îndepărtează orice îndoială. SD poate realiza şi ea un tablou clinic de PCE seronegativă, însă într-un stadiu în care rigiditatea tegumentară, manifestările respiratorii şi digestive ale bolii permit identificarea ei corectă. Aspecte similare articulare se pot întîlni şi în cadrul PAN, care poate fi confundată, pe baza aspectului histologic de arterită necrozantă, multinevrită şi plurivisceropatie, cu PR „malignă". Antecedentele bolnavului, care a fost mult timp un poliartritic patent, eventual tratat timp îndelungat cu doze mari de cortizon, şi unele nuanţe histologice, permit diagnosticul de PR „malignă".

SA realizează în formele periferice o artropatie cronică deformantă care corespunde PCE. În aceste situaţii însă, afectarea vertebrală şi sacroiliacă este evidentă clinic şi radiologic, serologia reumatoidă este de obicei negativă şi dacă se mai are în vedere că marea majoritate a celor suferinzi sînt bărbaţi, identificarea corectă a bolii nu reprezintă o problemă prea dificilă.

Cu totul alta este situaţia diferenţierii AP (sau reumatismul psoriazic) faţă de PR, care poate fi o adevărată piatră de încercare pentru clinician, în special cînd este prezent FR sau cînd psoriazisul cutanat este fie discret, fie apare după o perioadă de timp de la debutul artropatiei. Sînt considerate ca elemente de orientare: antecedentele familiale de psoriazis, tendinţa la localizarea distală a artritei, atingerea sacroiliacelor şi a coloanei vertebrale şi tendinţa la apariţia eroziunilor precoce ale falangelor distale. De remarcat că, în cazurile dubioase, trebuie căutate cu atenţie leziunile cutanate care ar putea scăpa unui examen superficial şi mai ales modificările unghiale caracteristice.

Mai mulţi autori au atras atenţia asupra unor cazuri de gută articulară cronică la care aplicarea strictă a criteriilor ARA a permis recunoaşterea unei PR definite. Denumită şi „gută reumatoidă", suferinţa poate ridica probleme delicate de interpretare, mai ales că au fost citate manifestări biologice comune cu ale PR: VSH accelerată şi prezenţa FR. Recunoaşterea gutei sub această formă particulară de manifestare se bazează pe existenţa atacurilor acute tipice în antecedente şi pe determinarea uricemiei care este permanent crescută. Proba terapeutică cu colchicină este inoperantă în această situaţie iar examenul radiologic poate fi înşelător (187).

Cu toate că pare paradoxal, avînd în vedere apartenenţa la grupe etiopatogenice fundamental diferite, în practică se pune destul de frecvent problema diagnosticului diferenţial între PR şi artroză. Dificultăţile lui apar mai ales cînd sînt interesate articulaţiile mici ale membrelor şi cînd se manifestă puseul inflamator secundar artrozelor (artroze zise „reacţionate"), care realizează semne locale cu alură inflamatoare şi chiar pot augmenta, într-o oarecare măsură, VSH. În principiu, deformarea în artroze este realizată mai degrabă pe seama osului decît a sinovialei, nodulii subcutanaţi lipsesc,

Scanned with OKEN Scanner

sînt interesate articulaţiile distale interfalangiene unde apar nodulii Heberden şi semnele radiologice indică eroziuni evidente şi remaniere osoasă (102). *Tabelul nr. 24* prezintă comparativ aspectele care contribuie la diagnosticul diferenţial.

EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII

Datele în legătură cu evoluţia naturală a PR sînt reduse. Posibilitatea remisiunilor complete spontane sau postterapeutice a fost luată în considerare în mai multe rînduri, fără să se ajungă la un consens al opiniilor. Este clar însă că optica clinicianului diferă în această problemă de cea a epidemiologului.

Studiile de incidenţă morbidă au arătat că episoadele de tumefiere articulară sînt un fenomen relativ frecvent întîlnit în populaţia generală şi că în unele cazuri sînt satisfăcute criteriile epidemiologice ale diagnosticului pozitiv de PR, fără ca acestea să evolueze spre forma clasică a bolii, aşa cum o întîlnim în clinică. Argumentului epidemiologic i se adaugă alte cîteva observaţii care sugerează posibilitatea vindecării PR: a) reversibilitatea spontană a sinovitei articulaţilor PIF (125) şi a unor cazuri de sindrom Felty (145), b) perioadele lungi de remisiune sub tratament aplicat în stadiile precoce ale evoluţiei (174), c) remisiunile de durată (vindecări?) ale PR juvenile (37).

Într-un studiu prospectiv, la Middlesex Hospital, pe 102 bolnavi cu PR, văzuţi în primul an de evoluţie şi reevaluaţi după un interval mediu de 4—5 ani, FLEMING şi colab. (81) au constatat că 40% nu aveau deloc sau prezentau numai semne minime de artrită. Observaţii similare au permis stabilirea unui număr de criterii care ar indica probabilitatea evoluţiei nefavorabile a bolii (criterii de prognostic funcţional rezervat): număr mare de articulaţii afectate (îndeosebi la nivelul mîinilor), coincidenţa mai multor criterii de diagnostic pozitiv după ARA, seropozitivitatea precoce, accelerarea însemnată a VSH, anemia, semnele precoce de eroziune la examenul radiologic etc. (249).

Sarcina şi bolile însoţite de icter au o influenţă favorabilă, dar trecătoare, asupra evoluţiei PR. Mecanismul acestei ameliorări nu este încă elucidat, dar se leagă pe cît se pare de factori hormonali (179).

În afara complicaţiilor „de organ", care au fost amintite la capitolul manifestărilor extraarticulare, PR poate prezenta o multitudine de complicaţii generale cum ar fi anemia, tulburările trofice şi infecţiile. Dintre cele legate de suferinţa articulară mai frecvent întîlnite sînt: artritele septice spontane (132), sau, după tentative de tratament local, ruptura chisturilor juxtaarticulare *(Fig. 18, 19)*,

Fig. 18 **Poliartrită reumatoidă cu hidartroza voluminoasă a genunchiului. Chist popliteal disecant**

Scanned with OKEN Scanner

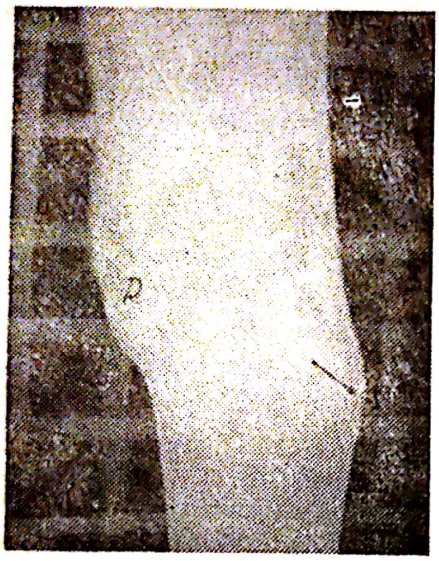


Fig. 19 Acelaşi caz ca şi în figura 18. Aspect din profil

implicarea în procese compresive a trunchiurilor nervoase (sindromul canalului carpian) sau a măduvei spinării (luxaţia atlantoaxoidiană) etc.

TRATAMENT

Obiectivul principal al tratamentului în PR este oprirea sau întîrzierea evoluţiei procesului inflamator în progresiunea sa spre distrugerea ireversibilă a cartilajului articular. Condiţia esenţială a succesului rămîne aplicarea precoce a unor mijloace terapeutice din cele mai diferite, capabile să interfereze cu etapele lanţului de fenomene patogenetice care au ca şi rezultat inflamaţia articulară indusă prin mecanisme imunologice. Obiectivele de etapă în cazuri particulare vizează calmarea durerilor, corectarea deficitului funcţional sau tratamentul adresat complicaţiilor şi/sau suferinţelor asociate bolii.

MĂSURI DE ORDIN GENERAL

Repausul

Problema utilităţii repausului la pat în PR este discutată în contradictoriu de către diferiţi autori. Deşi efectul favorabil asupra durerilor nu poate fi contestat, nu este mai puţin adevărat că un repaus prelungit grevează pacientul cu consecinţe nedorite cum ar fi atrofiile musculare de inactivitate, osteoporoza, complicaţiile tromboembolice şi unele implicaţii de ordin psihologic deloc neglijabile. MILLS nu a putut argumenta consecinţele funcţionale favorabile aplicării unui repaus mai îndelungat în PR. Din aceste motive se consideră că atitudinea rezonabilă este de a indica repausul la pat numai în cazuri excepţionale cum ar fi: coxita, puseurile acute sau subacute pe mai multe din articulaţiile portante, prezenţa febrei şi alterarea stării generale. Trebuie precizat că repausul la pat nu este un principiu terapeutic în sine, şi că, de regulă, prelungirea duratei lui peste dorinţa bolnavului nu aduce nici un fel de beneficiu semnificativ (200).

Majoritatea bolnavilor cu PR pot fi trataţi ambulator sau în staţionar în condiţiile unei alternări judicioase a repausului relativ, cu activitatea moderată. Sînt indicate exerciţiile uşoare sub supraveghere (mai ales cele pentru întărirea extensorilor) şi terapia ocupaţională adecvată. Corectarea eventualelor atitudini vicioase, punctul de plecare pentru viitoarele deformaţii în ax, ireversibile, beneficiază de pe urma autocontrolului permanent, uneori fiind nevoie de intervenţii mai directe, cum ar fi aplicarea de atele uşoare sau bandaje gipsate de fixare.

Scanned with OKEN Scanner

Regimul alimentar

În PR regimul alimentar trebuie să corespundă principiului general al echilibrării proporţiei între diferiţi constituenţi, acordîndu-se importanţă conţinutului în proteine, vitamine şi săruri minerale. Restricţiile dietetice sînt limitate în timp la perioadele active febrile şi la eventuale tulburări dispeptice determinate de boală sau care apar ca şi consecinţe ale tratamentului peroral cu diferite medicamente.

Psihoterapia

Bolnavii cu PR prezintă uneori modificări ale personalităţii şi o pronunţată tendinţă de a-şi exprima starea emoţională în acuze somatice. Cu toate că s-au făcut unele speculaţii de ordin patogenetic, acest aspect reprezintă mai degrabă consecinţa unei suferinţe grave şi îndelungate. În acest context, medicul trebuie să acorde o importanţă deosebită climatului psihologic în care se desfăşoară acţiunea terapeutică, să stabilească relaţii afective cu pacientul şi să explice în mod clar natura suferinţei, ca şi limitele posibilităţilor terapeutice actuale. Această atitudine trebuie avută în vedere mai ales în situaţiile de răscruce ale unui tratament îndelungat, cum ar fi sevrajul cortizonic sau indicaţia sinovectomiei chirurgicale.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Rare sînt bolile în care arsenalul terapeutic medicamentos să ofere o diversitate de substanţe atît de mare ca şi în PR. În această situaţie trebuie să se vadă lipsa de eficacitate constantă a majorităţii remediilor încercate, ca şi permanenta căutare în direcţia perfecţionării lor. Există totuşi medicamente care au rezistat probei timpului şi pot fi considerate ca utile în etapa actuală a cunoştinţelor.

Antiinflamatoarele

Substanţele dotate cu proprietăţi antiinflamatoare şi antialgice au o largă aplicabilitate în PR depăşind intenţia unui tratament simptomatic, prin acţiunea lor asupra inflamaţiei membranei sinoviale. Din acest punct de vedere ele pot fi considerate ca fiind situate la răscrucea dintre tratamentul simptomatic şi patogenetic al bolii.

Acidul acetilsalicilic, cu efectele şi defectele sale binecunoscute, trebuie considerat ca şi medicamentul de elecţie în tratamentul puseurilor acute care apar în cursul formei obişnuite de PR. Principiul este aplicarea dozei maxime tolerate de bolnav în limitele de 2—4 g/24 h, cu precauţie în legătură cu posibilele efecte secundare digestive, hematologice, alergice, neurosenzoriale etc. Ideală ar fi introducerea pe scară largă a preparatelor solubile şi tamponate.

Fenilbutazona şi oxifenilbutazona (*Tanderil*, Geigy) în doze de 200—400 mg/24 h sînt substanţe dotate cu activitate antiinflamatoare mai intensă şi au indicaţie în cazuri mai severe sau în situaţia în care tratamentul cu acid acetilsalicilic a eşuat. După unii autori dozele indicate în general în practică sînt prea mari. După aproximativ 7—10 zile de tratament, cu 400 mg/24 h, se poate trece la un tratament cronic cu 100 mg/24 h sau 100—200 mg, de două ori pe săptămînă, timp de mai mulţi ani (48).

Indicaţii asemănătoare are indometacina în doză de 75—150 mg/24h.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele obținute cu aceste medicamente sînt diferit apreciate de clinicieni, în funcție de criteriul luat în considerare. În aproximativ 80—90% din cazuri, durerile articulare cedează complet sau se ameliorează semnificativ în timp ce semnele obiective ale inflamației sînt influențate numai în 30—50% din cazuri (217).

În ultimul timp au apărut o serie de noi substanțe antiinflamatoare (*Tabelul nr. 7*). Nici una dintre acestea nu este creditată cu un efect asupra PR care să-l depășească pe al fenilbutazonei (126). Unele dintre ele, cum ar fi acidul mefenamic și în mod special ibuprofenul, se bucură în schimb de o excelentă toleranță digestivă, putînd fi indicate în tratamentul de durată, la bolnavi cu intoleranță față de alte preparate inflamatoare și chiar la ulceroși în fază de acalmie (16, 23).

Preparatele cortizonice

Corticosteroizii sintetici, introduși în terapeutică pe baza efectului antiinflamator observat tocmai în PR de către HENCH în anul 1949, s-au dovedit a avea o utilitate majoră în tra-

Tabelul nr. 7

Antiinflamatoare mai rar utilizate sau nou introduse în reumatologie

Denumirea comună	Numele comercial	Doza/24 h. (mg.)
Acid flufenamic	Arlef	600
Acid mefenamic	Ponstan, Ponstyl	1500
Acid metiazinic	Soripal	500—1500
Acid niflumic	Nifluril, Niflucid, Actol	750—1000
Alclofenac	Neoston	500—1000
Azapropazon	Prolixan, Rheumox	600—900
Benorilat	Benoral, Benortan	6000—8000
Bufexamac	Droxaryl, Droxarol	750
Bumadizon (calcic)	Eumotol	300—600
Clofezon	Perclusone	400—600
Diclofenac	Voltaren	100
Difenamid	Difenax	500—800
Diftalon	Aladione	750—1000
Fenbufen	Cinopal	600—900
Fenprofen	Naflon	2400
Fentiazac	Norvedan	300—400
Feprazon	Féprazone	600
Flurbiprofen	—	75—150
Glucametacină	Teoremac	300—450
Indoprofen	Isindone	300—600
Ketoprofen	Profenid, Rofenid, Orudis	150—200
Naproxen	Naprosyne, Naxen, Proxen	500
Parsalmida	—	600
Pipebutazona	Eralzone	600—900
Pirazinobutazona	Carudol	600—900
Proquazon	Biarison	900—1200
Sulindac	Clinoril, Arthrocin	200—400
Tolmetin	Tolectin	400—1600

Scanned with OKEN Scanner

tamentului bolii, dar şi efecte secundare nedorite, binecunoscute oricărui clinican din practica curentă: accidente digestive (ulcere, hemoragii, perforaţii), consecinţe metabolice (osteoporoză, diabet steroid, hipopotasemie), promovarea unor infecţii bacteriene, sindromul de supresiune corticosuprarenală etc. La acestea se mai adaugă şi efectul amintit anterior, al inducerii reacţiilor panmezenchimale şi de transformare a PR obişnuită în PR „malignă", în cazul tratamentului îndelungat la bolnavi deveniţi dependenţi la doze mari de corticosteroizi sintetici.

Cu toate acestea rămîne clar pentru oricine că steroizii suprarenali sînt singurele substanţe dotate cu un efect prompt (dar din păcate limitat la perioada administrării) asupra inflamaţiei articulare din PR. Cei peste 25 de ani scurşi de la introducerea lor în terapeutică au furnizat suficiente date de observaţie pentru limitarea entuziasmului iniţial şi pentru reconsiderarea locului corticoterapiei în PR. Există părerea îndreptăţită că s-a făcut un abuz cu privire la indicaţia acestui tip de tratament (66). Atitudinea actuală este principial următoarea (71):

- Să nu fie niciodată primul mijloc terapeutic utilizat în PR şi să intre în discuţie numai după ce au fost epuizate fără grabă alte măsuri ale tratamentului conservativ, în special antiinflamatoarele clasice, sărurile de aur şi antimalaricele de sinteză;
- Să fie limitat la doze mici (sub 7,5 mg prednison/24h) şi interval scurt de timp, la cazurile de PR cu fenomene de activitate inflamatoare minimă sau severă, şi nu la cazurile medii (se apreciază la 20% proporţia bolnavilor care necesită corticoterapie);
- Să se respecte cu stricteţe contraindicaţiile şi să se asigure bolnavului o supraveghere în timp, combătîndu-se hotărît tendinţa de automedicaţie.

Tabelul nr. 8 prezintă preparatele cortizonice cele mai utilizate în prezent, dozele echivalente la 5 mg prednison şi unele aspecte particulare legate de acţiunea lor (176).

De regulă se obişnuieşte ca tratamentul să fie început cu doze de atac în jur de 20—40 mg/24 h. prednison sau echivalente, în funcţie de severitatea puseului inflamator, care sînt apoi scăzute la doza de întreţinere sub 10 mg/24 h, care nu va fi menţinută de regulă mai mult de cîteva săptămîni. O schemă practică de administrare ar fi următoarea: cură de atac de cîteva zile cu cîte 30 mg prednison, scădere cît mai rapid posibilă la 15 mg/24 h, apoi reducerea progresivă cu 1—2 mg zilnic în fiecare săptămînă pînă la doza minimă utilă. Pentru reducerea progresivă a dozelor sînt preferate preparatele de prednison de 1 mg/tabletă utilizate în pediatrie.

Cazurile de PR tratate din lipsa de cunoaştere a problemei sau din comoditatea medicului, cu preparate cortizonice timp îndelungat, aşa-numiţii bolnavi „corticodependenţi", pun probleme dificile în legătură cu atitudinea terapeutică în continuare. Orice tentativă de întrerupere bruscă a medicaţiei în aceste cazuri se soldează cu un *rebound* sever al fenomenelor articulare, uneori febră şi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 8

Mijloacele corticoterapiei

Preparatele		Doza echivalentă la 5 mg prednison	Observaţii
Denumirea comună	Numele comercial		
Prednison	Supercortil, Delta-cortizon, Cortancyl, Hostacortin	—	Produs de referinţă
Prednisolon	Supercortisol, Solupred, Hidrocortancyl	4 mg	Aceleaşi proprietăţi cu ale prednisonului
Metilprednisolon	Medrol, Depo-Medrol	4 mg	Formele „depot" se pot administra şi intramuscular
Triamcinolon	Kenacort, Kenalog	4 mg	Anorexiant, miopatie posibilă
Dexametazon	Decadron	0,75 mg	Toleranţă digestivă bună, risc minim de atrofie suprarenală
Parametazon	Dilar	2 mg	—
Betametazon	Célestene, Celestone	0,75 mg	Doze mici eficace în preparate solubile
Prednilen	Decortilene	6 mg	Efect minim asupra metabolismului glucidic

alterarea stării generale. În faţa unor astfel de cazuri se impune sevrajul cortizonic, o măsură extrem de dificilă, adevărată piatră de încercare pentru răbdarea medicului, care trebuie să dea dovadă de cunoştinţe deopotrivă psihologice şi terapeutice asigurîndu-şi în acelaşi timp cooperarea pacientului (36, 53). În acţiunea de sevraj cortizonic se pot utiliza în funcţie de caz antiinflamatoarele nonsteroidiene, antimalaricele de sinteză şi medicamentele imunosupresoare. În caz de eşec poate fi considerat şi un rezultat acceptabil scăderea dozelor de cortizon necesare sub 10 mg/24 h sau administrarea lor în alternanţă diurnă cu antiinflamatoarele (222).

Preparatele sintetice de ACTH (*Acthar*, Armour; *Synacthen* Ciba-Geigy), mai recent introduse, pot înlocui în unele cazuri cu succes corticoterapia. Avantajele rezidă în lipsa efectului de depresie a corticosuprarenalei şi evitarea reacţiilor alergice posibile în cazul utilizării ACTH-ului de extracţie.

Chrisoterapia

Sărurile de aur sînt indicate în stadiile iniţiale ale PR cu condiţia ca diagnosticul să fie cert. Rezultatele terapeutice depind de precocitatea tratamentului cifrîndu-se, după unii autori, la 30% în stadiul I al bolii, şi la numai 5% în stadiul IV (188).

Aplicarea chrisoterapiei rămîne o problemă practică din cauza necesităţii de a evita complicaţiile sale grave, ceea ce este dificil avînd în vedere toleranţa variabilă de la un individ la altul. Tratamentul este contraindicat la bolnavi cu alterări funcţionale hepatice sau renale, în cazurile cu discrazii sanguine, eczeme şi la cea mai mică suspiciune de LED. El va trebui imediat întrerupt în cazul în care supravegherea clinică şi biologică atentă indică unul din următoarele semne „de alarmă": exantem, gingivită, proteinurie, cilindrurie şi/sau hematurie, leucopenie sub 2000 celule/mmc, eozinofilie persistentă, peste 12%, trombocitopenie sub 80.000 elemente/mmc sau în cazul unor boli intercurente grave (28).

Preparatele care stau la dispoziţie pentru chrisoterapie sînt indicate în *tabelul nr. 9*.

Tabelul nr. 9

Mijloacele chrisoterapiei

Substanţa	Numele comercial	Aur-element (%)
Aurotioglucoză	Solganal B oleosum	50
Aurotiopropanol (sare de sodiu)	Allochrysine	30
Aurotiomalat (sare de sodiu)	Myochrysine, Tauredon	—
Aurokeratinat	Auro-Detoxin	13
Aurosulfid	Gold-Gilber-Sulfid	86
Aurotiosulfat	Fosfocrisolo	21
Aurotiosulfat (sare de sodiu)	Sanochrysine	37,5

Există mai multe scheme de aplicare a tratamentului cu săruri de aur în PR (88, 176).

Aurotioglucoza *(Solganal B Oleosum,* Schering) în suspensie uleioasă 20% se administrează în următoarea posologie: injecţii intramusculare săptămînale, începînd cu doza iniţială de 0,01 g (0,05 ml), care este crescută apoi săptămînal cu cîte 0,01 g pînă la 0,05—0,06 g pe săptămînă pînă la realizarea unei doze cumulative de 1 g pe cură. O nouă serie similară nu va fi începută înainte de 6—8 săptămîni. Ea devine necesară după acest interval în cazul în care prima cură s-a dovedit eficace şi, ulterior, la un nou puseu inflamator articular (217). Preparatele uleioase, lent absorbite, par să ofere satisfacţia ameliorărilor mai frecvente, pe lîngă efecte secundare mai reduse (196).

Aurotiomalatul de sodiu *(Myochrysine,* Merck-Sharp Dohme; *Tauredon,* Byk-Gulden) se administrează intramuscular săptămînal în doze crescătoare de 10 mg, 20 mg, şi apoi cîte 50 mg pînă la atingerea dozei

totale de 1080 mg. În continuare se indică utilizarea lunară de 50 mg pînă la doza totală de 3 g.

Aurotiosulfatul de sodiu (*Sanochrysine*, A. Ferrosan) se administrează intravenos, începînd cu 25 mg pe săptămînă şi crescînd doza la 200 mg pe săptămînă pînă la doza totală de 2,5—3 g. Curele se repetă la intervale de 6—12 luni.

Pe toată durata tratamentului, bolnavii vor fi ţinuţi sub supraveghere medicală, fiind avizaţi asupra riscurilor toxice şi asupra latenţei de cîteva luni cu care se instalează efectele terapeutice.

Antimalaricele de sinteză

Eficacitatea terapeutică a antimalaricelor de sinteză în PR este limitată la aproximativ jumătate din cazuri, dar există şi autori care le consideră nejustificat aplicate.

Preparatele cele mai utilizate sînt clorochina şi hidroxiclorochina (*Plaquenil*, Winthrop), în doze zilnice de 200—250 mg care vor fi atinse progresiv. Dacă efectul terapeutic nu se obţine în primele şase săptămîni, cura poate fi considerată ineficace şi trebuie întreruptă. În caz contrar, administrarea de 200 mg hidroxiclorochină pe zi, timp de 20 de zile pe lună, pentru mai mulţi ani, este justificată (48).

Fenomenele de intoleranţă care apar în timpul tratamentului sînt în primul rînd de ordin dispeptic şi pot fi evitate în general prin administrarea preparatelor după cină, dar complicaţiile cele mai redutabile rămîn cele oculare (retinopatie cu cecitate, rară, dar ireversibilă). Din acest motiv se impune o supraveghere oftalmologică regulată la intervale de cel puţin 6 luni a bolnavilor supuşi timp îndelungat tratamentului cu antimalarice de sinteză. În cazul în care se manifestă complicaţiile oculare, se poate încerca accelerarea excreţiei drogului cu clorură de amoniu sau dimercaprol (41).

Antimalaricele de sinteză sînt contraindicate în cazurile de PR care evoluează cu miopatie evidentă.

Imunodepresoarele

Indicaţia tratamentului imunodepresor în PR pare să fie susţinută de argumente solide de ordin patogenetic, deşi există părerea că acţiunea lor favorabilă ar fi legată în mare măsură de efectul antiinflamator (123). Trebuie avut în vedere că majoritatea substanţelor din acest grup au o acţiune esenţialmente citotoxică/citolitică şi în consecinţă sînt în mod obligatoriu agresive nu numai faţă de limfocite, ci şi de alte celule, îndeosebi cele din organele hematoformatoare.

Din aceste calităţi şi defecte ale imunodepresoarelor derivă şi indicaţiile sau contraindicaţiile lor în tratamentul PR. Se consideră util a recurge la acest tip de tratament în cazurile severe, rezistente la alte mijloace terapeutice, complicaţiile corticoterapiei şi PR cu manifestări viscerale sau PR „malignă". Imunodepresoarele sînt contraindicate la bolnavii tineri capabili de procreare, la gravide şi în cazurile în care se bănuieşte existenţa unui focar infecţios, chiar dacă acesta are o evoluţie latentă (190).

Azathioprina (*Imuran, Imurel*, Burroughs-Wellcome) în cură îndelungată cu doze de 100—150 mg/24 h a dat rezultate bune şi foarte bune la 60—70% din bolnavii trataţi (184). Substanţa s-a dovedit utilă atît în formele avansate ale bolii (112), cît şi în cele precoce (73), obţinîndu-se paralel cu efectul clinic o ameliorare însemnată a testelor de hipersensibilitate întîrziată (140). Efectele secun-

Scanned with OKEN Scanner

dare sînt relativ reduse ca număr şi intensitate, mai ales cu doze scăzute de azathioprină (1 mg/kg/24 h).

Ciclofosfamida (*Endoxan*, Asta), agent alchilant care poate fi administrat pe cale bucală sau parenterală, se utilizează în cură de atac de 150 mg/24 h, timp de 3—4 săpămîni, apoi 100 mg/24 h ca tratament de întreţinere în cazul în care toleranţa hematologică este bună. Proporţia rezultatelor favorabile se ridică pînă la 50—60%, efectul terapiei instalîndu-se de regulă relativ tardiv (între 2—12 luni). Ca efecte secundare se citează: amenoreea, alopecia, cistita hemoragică (140). Supravegherea hematologică, hepatică şi renală este obligatorie pe toată durata administrării ciclofosfamidei.

Chlorambucilul (*Leukeran*, Burroughs-Wellcome) se utilizează în doze de 0,2 mg/kg/24 h, pînă la apariţia unei ameliorări clinice cît mai avansate, cu condiţia ca numărul leucocitelor să nu scadă sub 3000/mmc. Eventual tratamentul poate fi continuat cu dozele scăzute care lasă leucocitele peste această limită. Rezultatele bune se cifrează la peste 50% din cazuri (224), cu incidente şi accidente la 2/3 dintre bolnavii trataţi (infecţii bacteriene sau virale, amenoree, alopecie etc) şi 2,2% mortalitate (176).

Avînd în vedere riscurile tratamentului de durată, CIOBANU (48) recomandă asocierea mai multor imunodepresoare între ele, sau a acestora cu doze mici de corticoizi, cu scopul de a scădea posologia şi a evita astfel unele dintre efectele lor secundare.

D-penicilamina

D-penicilamina (*Cuprenil*, Polfa *Metalcaptase*, Knoll-Heyl) este un aminoacid inexistent în stare naturală, provenit prin hidroliză dintr-o moleculă de penicilină (208). Clasificată de unii autori printre imunodepresoare, din cauza capacităţii sale de a depolimeriza FR *in vitro* ca şi *in vivo*, substanţa este dotată şi cu alte proprietăţi care pot interveni în diferite etape ale lanţului patogenetic al PR, cum ar fi: acţiunea chelatoare şi de creştere a concentraţiei sulfhidrilice a serului, antagonizarea piridoxinei şi interferenţa cu unele etape ale metabolismului colagenului (167).

Tratamentul de fond cu D-penicilamină este rezervat cazurilor obişnuite de PR şi, după unii, formelor bolii complicate cu vasculită (116). Rezultatele recente, obţinute pe loturi de bolnavi la care alte tratamente au eşuat, indică o ameliorare clinică netă şi influenţa favorabilă asupra unor parametri biologici (inclusiv titrul FR) în 50—80% din cazuri (67, 79, 135, 221). Rezultatele par a fi cel puţin egale cu cele obţinute prin chrisoterapie sau alte metode clasice de tratament (113).

Iniţial, tratamentul cu D-penicilamină a fost indicat astfel: 300—600 mg/24 h în prima săptămînă, cu creştere progresivă în următoarele, pînă la doza maximă de 1800 mg/24 h şi scăderea dozelor la limita de întreţinere (600—900 mg/24 h) imediat ce efectul terapeutic (instalat de obicei în prima lună a tratamentului) a fost obţinut (178). Mai recent, studiile comparative au stabilit că dozele mari nu aduc un beneficiu substanţial în privinţa rezultatelor favorabile, dar cresc considerabil proporţia efectelor secundare (68). Pe baza acestora a fost propus noul regim de administrare al D-penicilaminei în PR: 250 mg/24 h, în primele patru săptămîni, 500 mg/24 h în luna următoare, şi, dacă

Scanned with OKEN Scanner

apar efectele favorabile, 750 mg/24 h timp de alte două luni. Doza de întreținere este definită ca fiind cantitatea cea mai mică de medicament administrată într-o zi capabilă să inițieze răspunsul clinic favorabil. Deși această doză este suficientă pentru majoritatea pacienților, unii vor necesita o cantitate ceva mai mare pentru a obține beneficiul terapeutic maximal. În acest scop se va crește doza zilnică cu cîte 250 mg, la cîte opt săptămîni, interval apreciat ca suficient pentru a judeca utilitatea augmentării dozelor (117).

Cu toate că este de preferat ca D-penicilamina să fie administrată singură, asocierea cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene este permisă. Teoretic există posibilitatea ca acțiunea imunodepresoare a D-penicilaminei să fie potențată de cortizon. Din punct de vedere practic însă, această asociere este nejustificată.

Tratamentul cu D-penicilamină este contraindicat în cazuri severe de insuficiență renală sau medulară. Avînd în vedere efectele metabolice multiple ale substanței se impun următoarele precauții: a) administrarea înaintea meselor, pentru a preveni acțiunea chelatoare asupra microelementelor, b) asocierea, cu scop preventiv sau corectiv, a vitaminei B_6 (300 mg/24 h, timp de trei zile înaintea tratamentului și cîte 40 mg/24 h în timpul curei) mai ales la bolnavii tineri, cu carențe alimentare, alcoolism sau boli comsumptive asociate, c) administrarea ocazională a unei diete bogate în cupru (ciocolată, banane) sau a sulfatului de cupru (5 ml din soluția 0,1%/24 h), (22). Se recomandă prudență în administrarea D-penicilaminei la pacienți cu anamneză de intoleranță la penicilină și întreruperea imediată a tratamentului la primele semne de reacție alergică. Reluarea curei cu doze mici de tatonare (70—150 mg/24 h) este permisă.

Printre efectele secundare ale tratamentului se citează leuco- și trombocitopenie, proteinurie, grețuri, vărsături și hipogeuzie.

Imunostimulatoarele

Studiile experimentale au arătat că levamisolul, o substanță utilizată mai întîi ca antihelmintic, este dotat cu proprietatea de a crește capacitatea de apărare antiinfecțioasă și antitumorală a gazdelor, probabil prin stimularea producerii de limfokine de către limfocitele anergice (4, 219, 220). Constatările recente în legătură cu deprimarea răspunsului imun celular în PR au furnizat o bună premisă teoretică aplicării acestui tip de tratament cu ajutorul levamisolului (27).

Primele cercetări clinico-experimentale (10, 198, 202, 226), în ciuda unor dificultăți de interpretare legate de numărul redus al observațiilor, au indicat rezultate favorabile mergînd de la jumătatea pînă la cvasitotalitatea cazurilor tratate. Paralel cu efectul clinic a fost observată o ameliorare netă a principalilor indicatori ai stării imunității celulare (1, 218).

Tratamentul cu levamisol (*Decaris*, G. Richter; *Solaskil*, Specia) se aplică în două scheme posologice:

- Cură continuă cu 150 mg/24 h (sau 2,5 mg/kg/24 h), în prize fracționate, pentru o durată de 1—3 luni sau pînă la obținerea efectului favorabil, urmată de una intermitentă cu 150 mg/24 h, 2 sau 3 zile consecutive pe săptămînă sau la două săptămîni, timp de 3—6 luni și chiar pînă la 2 ani;
- Cură de la început intermitentă cu doza de 150 mg/24 h, administrată

3 zile consecutive pe săptămînă sau 4 zile consecutive bilunar, timp îndelungat (3 luni—2 ani).

Printre efectele secundare ale tratamentului se citează tulburări dispeptice şi neuropsihice, stomatita ulceroasă şi erupţiile cutanate toxice. Leucopenia, complicaţie postterapeutică redutabilă, dar reversibilă, se întîlneşte relativ frecvent (11, 90) şi se datorează pe cît se pare apariţiei unor anticorpi antileucocitari (194).

Rezultate bune în tratamentul PR au fost citate şi cu alte medicamente, cu proprietăţi similare, cum ar fi clotrimazolul (248).

INDIVIDUALIZAREA ATITUDINII TERAPEUTICE ÎN PR

Tratamentul unei boli cronice, cu o multitudine de manifestări clinice şi numeroase complicaţii sau suferinţe asociate, ca PR, este o problemă de individualizare strictă în funcţie de situaţia întîlnită la fiecare caz în parte. Această individualizare ţine seama deopotrivă de evoluţia în timp a PR şi de determinările anatomice ale bolii reumatoide.

Problemele tratamentului PR la debut sînt legate în mod inseparabil de dificultăţile diagnosticului precoce şi ca atare conduita cea mai rezonabilă este de a evita administrarea unor remedii prea drastice, care s-ar putea dovedi dăunătoare. În practică trebuie evitate două situaţii: instituirea corticoterapiei cînd artrita ar putea fi a unei septicemii cu determinări articulare, şi a chrisoterapiei într-un caz de LED, al cărui debut poate fi confundat cu cel al PR. Din aceste motive se recomandă ca în această etapă să se înceapă tratamentul cu antiinflamatoare nonsteroidiene, medicamentul de elecţie fiind acidul acetilsalicilic. Odată diagnosticul stabilit cu certitudine, se poate trece la tratamentul de fond cu săruri de aur sau antimalarice de sinteză în combinaţie cu antiinflamatoare (acid acetilsalicilic la doza terapeutică maximă tolerată sau alte medicamente din aceeaşi categorie). Asocierea corticoterapiei este nejustificată şi chiar dăunătoare, putînd răspunde de ineficacitatea chrisoterapiei sau demascarea unora din efectele sale toxice.

Odată efectul terapeutic obţinut, tratamentul de fond va fi menţinut într-o schemă posologică intermitentă, intervenind cu antiinflamatoare cu intenţie simptomatică în funcţie de fluctuaţiile bolii. În cazul eşecului acestei atitudini, introducerea preparatelor cortizonice este indicată şi apare ca rezonabilă. De menţionat că diferiţi autori oscilează în astfel de cazuri între tratamentul de durată cu cortizon asociat cu antiinflamatoare şi medicaţia imunodepresoare. Foarte probabil că în viitor se va ajunge la o cale de mijloc, D-penicilamina fiind compromisul admisibil, uşor de întrevăzut pe baza primelor rezultate comunicate pe serii mai importante de bolnavi.

În evoluţia ulterioară a PR se pot ivi două situaţii: una în care boala rămîne inactivă sau moderat activă şi alta în care apar noi puseuri acute articulare.

În primul caz, dată fiind toxicitatea medicamentelor întrebuinţate ca tratament de fond, se recomandă ca administrarea lor să fie întreruptă după aproximativ un an de întrebuinţare. Anchetele epidemiologice care au urmărit evoluţia postterapeutică pe loturi mari de poliartritici, arată că cel mai adesea primul puseu este urmat, la un interval diferit de

Scanned with OKEN Scanner

timp, care poate fi chiar de cîţiva ani, de un al doilea, care este de obicei punctul de plecare pentru o evoluţie îndelungată, continuă, punctată de exacerbări succesive. Atitudinea terapeutică în aceste situaţii va trebui adaptată după împrejurări. Ca şi o regulă generală, la revenirea simptomelor şi semnelor inflamatoare se va relua tratamentul care anterior s-a dovedit eficace. Acesta va fi menţinut cîtă vreme se dovedeşte activ şi nu apar efecte secundare care să-l contraindice. În formele de PR la care puseurile îmbracă o alură ireversibilă se indică administrarea preparatelor cortizonice, D-penicilaminei sau imunodepresoarelor în funcţie de împrejurări, posibilităţi şi experienţa personală a terapeutului. Ca regulă, aceste cazuri vor fi spitalizate pe o durată mai mare de timp şi vor fi supuse unei atente şi persistente acţiuni de control şi supraveghere medicală (95).

Individualizarea tratamentului în funcţie de forma clinică a PR are şi ea o importanţă deosebită pentru obţinerea unor bune rezultate.

Leucopenia din cadrul sindromului Felty răspunde favorabil la ciclofosfamidă în doză iniţială de 100 mg/24 h şi ulterior 50 mg/24 h (242). Rezultate bune, dar trecătoare, au fost citate şi prin aplicarea sărurilor de litiu (carbonat de litiu în doză de 900 mg/24 h). (26, 97).

În cazuri de PR juvenilă, eficacitatea salicilaţilor este net superioară faţă de PR a adultului. La copil, acidul acetilsalicilic, indicat ca primul şi adesea unicul tratament, se dovedeşte a fi eficace şi bine tolerat. Dimpotrivă, se va evita administrarea indometacinei, din cauza frecvenţei mari a ulceraţiilor digestive (212), şi a cortizonicelor, avînd în vedere acţiunea de întîrziere a creşterii şi rapiditatea cu care se instalează hipercorticismul. Cazurile mai severe vor beneficia de chrisoterapie (54) şi în mod cu totul excepţional, la bolnavi cu manifestări viscerale grave, de imunodepresoare (38).

PR la vîrstnici nu pune probleme terapeutice deosebite. Se recomandă administrarea cu parcimonie a preparatelor cortizonice din cauza osteoporozei, care poate determina tasări vertebrale. Se pare de asemenea că vîrstnicii manifestă mai des fenomene de intoleranţă faţă de diferite medicamente antiinflamatoare (122, 200).

Cazurile de PR „malignă" beneficiază de tratamentul cu imunodepresoare şi / sau D-penicilamină. În cazul în care această agravare a tabloului clinic survine la un bolnav tratat timp îndelungat cu steroizi sintetici, se impune de urgenţă sevrajul cortizonic.

Formele mono- sau pauciarticulare ale PR se pretează la tratamentul local intraarticular; sinoviorteza sau sinovectomia chirurgicală. Din punct de vedere teoretic, această atitudine terapeutică este justificată de argumentele care indică în mod clar membrana sinovială ca şi ţesutul situat în centrul fenomenelor patogenetice ale bolii reumatoide, sursă şi ţintă principală a agresiunii morbide (70). Printr-o acţiune locală precoce se poate spera într-o oprire a procesului inflamator în calea lui spre alterarea ireversibilă a cartilajului hialin articular, care este urmată de distrugerea articulaţiei ca şi structură funcţională.

Sinoviorteza, în definiţia lui DELBARRE (60), care a creat termenul, este „distrugerea menajată a membranei sinoviale conţind pe refacerea ei în stare normală". Substanţele indicate sînt în mare cele utilizate în

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul general al bolii. Sărurile de aur, în doză de 50 mg aur element pentru articulaţia genunchiului (141), sulfatul de clorochină, 12—25 mg (31), acidul osmic, 5 ml din soluţia 1% (62, 146, 231), agenţi alchilanţi de tipul trietilenfosfortriamidei (*Girostan*, I.M.B.), (14) ametopterină, 5 mg (148), ciclofosfamidă, 100—200 mg (127, 173), D-penicilamina (233), coloizi radioactivi de aur (Au^{98}), yttriu (Y_{90}), osmiu (Os_{191}), techneţiu (Tc_{99}), (P_{32}), thorium (Ra_{224}), (sinoviorteza radiată) în doze de 5—10 mCi (12, 43, 58, 197), inhibitori enzimatici (32), săruri de sodiu ale unor acizi graşi (*Varicocid*, VEB Arzneimittelwerk) (128) etc. Administrarea intraarticulară a preparatelor de cortizon, larg utilizată în trecut, trebuie privită cu circumspecţie din cauza riscurilor de a provoca artrite septice sau deteriorări structurale grave (80). Suspensiile microcristaline ar putea fi incriminate în inducerea unui tip de artrită cu baze patogenetice asemănătoare cu a gutei sau pseudogutei.

Sinovectomia chirurgicală precoce este poate singura metodă terapeutică în stare să vindece artrita reumatoidă. Metoda trebuie preferată în formele pauciarticulare ale PR, pentru articulaţiile accesibile din punct de vedere chirurgical, la care mijloacele tratamentului conservativ corect aplicate, inclusiv sinoviorteza cu acid osmic sau coloizi radioactivi, nu au influenţat hotărîtor evoluţia procesului inflamator spre leziuni destructive (94, 107). Executată în stadii tardive sinovectomia, ca şi artroplastia, vizează un scop exclusiv reparativ.

Alte mijloace de tratament cum ar fi fizioterapia şi crenoterapia sînt discutabile în PR ca şi indicaţie cu intenţie patogenetică (7, 101, 120). Ele pot fi luate în considerare alături de kinetoterapie şi terapia ocupaţională ca şi adjuvante în efortul de recuperare funcţională a bolnavilor expuşi altfel unei grave şi permanente infirmităţi (105).

BIBLIOGRAFIE

1) ALCALAY, M., ALCALAY, D., REBOUX, J. F. etc., *Traitement de la polyarthrite rhumatoide par le lévamisole*, Nouv. Presse Méd, 1977, 6, 1959—1960.

2) AMOR, B., *Apport de la virologie dans la connaissance des rhumatismes inflammatoires*, Gazette Méd. France, 1969, 76, 4985—4996.

3) ANDRIES, M., HURD, E. R., ZIFF, M., *Comparison of the Presence of Immune Complexes in Felty's Syndrome and Rheumatoid Arthritis*, Abstr. Arthr. & Rheum, 1975, 18, 383.

4) ANDRIEU, J. M., *Le lévamisole stimulant du système immunitaire chez l'animal et chez l'homme*, Path. Biol., 1977, 25, 57—66.

5) ASTORGA, G., BOLLET, A. J., *Diagnostic Specificity and Possible Pathogenic Significance of Inclusions in Synovial Fluid Leukocytes*, Arthr. & Rheum., 1965, 8, 511—523.

6) BACH, J. F., DELRIEU, F., DELBARRE, F., *The Rheumatoid Rosette A Diagnostic Test Unifying Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis*, Amer. J. Med., 1970, 49, 213—222.

7) BALMUŞ, P., CARASEVICI, V., *Unele probleme legate de recuperarea funcţională în reumatismul inflamator*, Simpozionul „Recuperarea funcţională în reu-

Scanned with OKEN Scanner

matismul inflamator şi degenerativ", Iaşi, 1973.

8) BALMUŞ, P., ROŞU, M., CARASEVICI, V., *Implicaţiile renale în cursul afecţiunilor cu aspect clinic reumatismal*, U.S.S.M. Iaşi, martie, 1975.

9) BARNHARDT, M. I., RIDDLE, J. M., BLUHM, G. B., QUINTANA, C., *Fibrin Promotion and Lysis in Arthritic Joints*, Ann. Rheum. Dis., 1967, 26, 206—218.

10) BASCH, C. M., SPITLER, L. E., ENGELMAN, E. P., *The Effects of Levamisol in Rheumatoid Arthritis*, Abstr. Arthr. & Rheum., 1975, 18, 385.

11) BENOIST, M., POLLAK, Y., BLOCH-MICHEL, H., *Une nouveau cas d'agranulocytose au cours d'une polyarthrite rhumatoide traitée par le lévamisole*, Nouv. Presse Méd., 1976, 37, 2474.

12) BAHOUS, I., MÜLLER, W., *Die lokale Behandlung chronischer Arthritiden mit Radionukliden*, Schw. Med. Wschr., 1976, 106, 1065—1073.

13) BLOCH-MICHEL, H., BENOIST, M., RIPAULT, J., *Etude cytologique et immunologique du liquide synovial dans la maladie rhumatoide*, Presse Méd., 1967, 75, 645—649.

14) BOLOŞIU, H. D., DUŢU, A., IONESCU, D. etc., *Sinoviorteza cu girostan în poliartrita reumatoidă*, Viaţa Med., 1970, 17, 841—844.

15) BOLOŞIU, H. D., PAPILIAN, V. V., *Puncţia biopsie sinovială în diagnosticul poliartritei reumatoide*, Viaţa Med., 1971, 18, 267—271.

16) BOLOŞIU, H. D., IONESCU, D., *Tratamentul cu ibuprofen în reumatologie*, Viaţa Med., 1971, 18, 139—142.

17) BOLOŞIU, H. D., *Semnificaţia patogenetică şi valoarea diagnostică a ragocitului sinovial în poliartrita reumatoidă*, Teză I.M.F. Cluj, 1971.

18) BOLOŞIU, H. D., PAPILIAN, V. V., *Aspecte ale sinovitei reumatoide*, Simpozionul Actualităţi în reumatologie, Cluj, 1971.

19) BOLOŞIU, H. D., *Pespective în imunopatologie: Infecţiile cu virusuri „lente"*, Viaţa Med., 1972, 19, 1045—1049.

20) BOLOŞIU, H. D., DUMA, V., DUŢU, A., GLIGORE, V., *Fracţiunile proteice din ser şi lichidul sinovial în poliartrita reumatoidă*, Clujul Med., 1973, 46, 71—77.

21) BOLOŞIU, H. D., PODUŢ, A., *Valoarea diagnostică a studiului citologic al lichidului sinovial*, Spitalul, 1973, 86, 211—217.

22) BOLOŞIU, H, D., DUMA, V., *D-penicilamina în tratamentul poliartritei reumatoide*, U.S.S.M. Cluj, 27 martie 1974.

23) BOLOŞIU, H. D., GLIGORE, V., *Acidul mefenamic în reumatologie*, Viaţa Med., 1974, 21, 353—356.

24) BOLOŞIU, H. D., DUŢU, A., DUŢU, D., DUMA, V., *Complementul în inflamaţia articulară reumatoidă*, Med. Internă, 1975, 27, 469—474.

25) BOLOŞIU, H. D., DUMA, V., DEJICA, D., *Anticorpi antinucleari în poliartrita reumatoidă*, U.S.S.M. Cluj, Medicină Internă, 31 III 1976.

26) BOLOŞIU, H. D., CĂPÂLNEANU, R., DUŢU, AL., *Tratamentul cu litiu al leucopeniei din sindromul Felty*. Date nepublicate.

27) BOLOŞIU, H. D., *Levamisolul: tratamentul imunoregulator al poliartritei reumatoide*, Viaţa Med., 1977, 22, 531—534.

28) BÖNI, A., *Die Therapie der progredient chronischen Polyarthritis*, Deutsch. Med. Wschr., 1970, 95, 846—849.

29) BONOMO, L., TURSI, A., TRIZIO, U. etc., *Immune Complexes in Rheumatoid Synovitis: A Mixed Staining Immunofluorescence Study*, Immunol, 1970, 18, 557—563.

30) BONTOUX, D., ALCALAY, M., *Examen radiologique au cours de la polyarthritie rhumatoide de l'adulte*, Rev. Prat., 1973, 23, 5087—5105.

31) BOUVENOT, G., VYKYDAL, M., PEGRIMOVA, E., *A propos de la chloroquine intraarticulaire en rhumatologie*, Rhumatol., 1970, 22, 37—40.

32) BROCKERTZ, D., HAGMANN, J., KUPPERS, F., *Proteinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis*, Ann. Rheum. Dis., 1975, 34, 225—230.

33) BROCTEUR, J., *Les groupes sanguines gammaglobulinémiques Gm et Inv. Leur rélation avec PCE*, J. Belge Rhumat., 1967, 22, 169—189.

Scanned with OKEN Scanner

maladies du collagène, Rev. Rhumat., 1968, 35, 372—381.

60) DELBARRE, F., *La synoviorthèse. Definition, buts et moyens*, Rev. Rhumat., 1968, 35, 3—5.

61) DELBARRE, F., *La place des virus dans l'étiopathogénie des rhumatismes inflammatoires*, Gazette Méd. France, 1972, 79, 6101—6116.

62) DELCAMBRE, B., DEFRANCE, D., DOUCHY, P., D'ESHOUGUES, J. R., *Les synoviorthèses à l'acide osmique dans le traitement de la maladie rhumatoide. Remarques et bilan de 5 années d'utilisation*, Lille Méd., 1976, 21, 813—820.

63) DELRIEU, F., AMOR, B., *Aport des examens biologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoide*, Rev. Prat., 1973, 23, 5107—5109.

64) DE SEZE, S., RYCKEWAERT, A. *Les criteres de Steinbrocker* in: *Maladies des Os et des Articulations*, Flammarion Ed., Paris, 1960, 694—695.

65 DESHAYES, P., HOUDENT, G., *Le syndrome de Felty*, Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 1217—1226.

66) DIMITRIU, C. GH., ZEANA, C., *Corticoterapia în medicina internă*, Editura medicală, București, 1976.

67) DIPPY, J. E., *Penicillamine in Rheumatoid Arthritis. A 2 Year Retrospective Study in 70 Patients*, Brit. J. Clin. Pract., 1977, 31, 5—11.

68) DIXON, A. S. J., DAVIES, J., DORMANDY, T. L. etc., *Synthetic D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis. Double-Blind Controlled Study of Higher and Low Dosage Regimen*, Ann. Rheum. Dis., 1975, 34, 416—421.

69) DUTHIE, J. J. R., *Infection in the Aetiology of Rheumatoid Arthritis*, in: HILL, A. G. S., *Modern Trends in Rheumatology*, Butterworths, London, 1971, 78—91.

70) DUȚU, A., BOLOȘIU, H. D., *Probleme de actualitate în tratamentul local al poliartritei reumatoide*, Viața Med. 1974, 21, 13—14.

71) DUȚU, A., BOLOȘIU, H. D., *Stadiul actual al corticoterapiei în poliartrita reumatoidă*, Med. Int., 1975, 27, 365—372.

72) DUȚU, A., BOLOȘIU, H. D., DUMA, V., *La polyarthrite rhumatoide avec anticorps anti-dezoxyribonucléprotéine*, Rhumatol., 1977, 29, 67—69.

73) DWOSH, I. L., STEIN, H. B., HUNTER, T. etc., *Azathioprine in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison Study with Gold and Cloroquine*, Abstr. Arthr. & Rheum., 1976, 19, 795.

74) EBERL, D. R., FASCHING, V., RAHLFS, V. etc., *Repetability and Objectivity of Various Measurements in Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1976, 19, 1278—1286.

75) EDSTRÖM, G., *Juvenile Rheumatoid Arthritis*, Acta Rheum. Scand., 1962, 59, 369—393.

76) ELLING, P., GRAUDAL, H., FABER, V., *Organspecific and Organ Non-Specific Auto-Antibodies in Rehumatoid Arthritis*, Acta Med. Scand., 1967, 182, 707—715.

77) ELLING, P., GRAUDAL, H., *IgG, IgA and IgM Granulocyte — Reactive Antinuclear Antibodies in Rheumatoid Arthritis*, Acta Med. Scand., 1968, 183, 25—30.

78) FERNANDEZ-VALLADO, P., GIJONBANOS, J. etc., *Multinevrites de la PCE*, Rhumatol., 1970, 22, 141—151.

79) FELDGES, D. H., MÜLLER, W., *Die Behandlung der chronischer Polyarthritis mit D-Penicillamin*, Schw. Rundschau Med., 1975, 64. 1665—1669.

80) FITZGERALD, R. H., *Intrasynovial Injection of Steroids: Uses and Abuses*, Mayo Clin. Proc., 1976, 51, 655—664.

81) FLEMING, A., CROWN, J. M., CORBETT, M., *Prognostic Value of Early Features in Rheumatoid Arthritis*, Brit. Med. J., 1976, 1, 1237—1245.

82) FORD, D. K., *Rheumatoid Arthritis: An Infection?*, Arthr. & Rheum., 1963, 6, 159—165.

83) GLEN, A. C. A., *Lymphocyte DNA and RNA Content in Rheumatoid Arthritis*, J. Belge Rhumatol., 1969, 24, 173—179.

84) GLIGORE, V., BOLOȘIU, H. D., DUȚU, A. etc., *Standardizarea serologiei reumatoide*, Viața Med., 1970, 17, 745—748.

85) GLIGORE, V., BOLOȘIU, H. D., *Manifestări extraarticulare în poliartrita reumatoidă*, Clujul Med., sub tipar.

Scanned with OKEN Scanner

110 HOLLANDER, J. L., *A Pathogenetic Rationale for Early Synovectomy in Rheumatoid Arthritis* in: HIJMANS, W., PAUL, W. D., HERSCHEL, H., *Early Synovetomy in Rheumatoid Arthritis*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969, 61—71.

111) HUNDER, G. G., MC DUFFIE, F. C., MULLEN, B. J., *Activation of Complement Component C'_3 and Factor B in Synovial Fluids* —, J. Lab. Clin Med., 1977, 89, 160—171.

112) HUNTER, T., UROWITZ, M. B., GORDON, D. A. etc., *Azathioprine in Rheumatoid Arthritis. A Long-Term Folow-Up*, Arthr. & Rheum. 1975, 18, 15—20.

113) HUSKISSON, E. C., GIBSON, T. J., BALME, H. W. etc., *Trial Comparing D-Penicillamine and Gold in Rheumatoid Arthritis. Preliminary Report* —, Ann. Rheum. Dis., 1974, 33, 532—535.

114) ISHIKAWA, H., ZIFF, M., *Electron Microscopic Observations of Immunoreactive Cells in the Rheumatoid Synovial Membrane*, Arthr, & Rheum., 1976, 19, 1—14.

115) JAFFE, I. A., *The Effect of Penicillamine on the Laboratory Parameters in Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1965, 8, 1064—1079.

116) JAFFE, I. A., *The Treatment of Rheumatoid Arthritis and Necrotizing Vasculitis with D-penicillamine*, Arthr. & Rheum., 1970, 13, 436.

117) JAFFE, I. A., *The Technique of Penicillamine Administration in Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1975, 18, 513—514.

118) JANOFF, A., *Mast Cell Rupturing Agents in Leucocyte Lysosomes* in: MIESCHER, P. A., GRABAR, P. *Mechanism of Inflammation Induced by Immune Reactions*, Schwabe & Co., Basel-Stuttgart, 1968, 49—69.

119) JASANY, M, K., KATORI, M., LEWIS, G. P., *Intracellular Enzymes and Kinin Enzymes in Synovial Fluid in Joint Diseases*, Ann. Rheum. Dis., 1969, 28, 497—512.

120) JIVOFF, L., *Rehabilitation and Rheumatoid Arthritis*, Bull. Rheum. Dis., 1976, 26, 838—841.

121) JÜTTE, A., *Rheumatismus und Auge*, Z. Rheumaforschg., 1967, 26, 407—410.

122) KAISER, H., *Le traitement de la polyarthrite rhumatoide débutant chez le sujet âgé*, Méd. Hyg., 1969, 27, 1312—1314.

123) KAPLAN, S. R., CALABRESI, P., *Immunosuppressive Agents*, New Engl. J. Med., 1973, 289, 1234—1236.

134) KARTEN, I., *Arteritis, Myocardial Infarction and Rheumatoid Arthritis*, J.A.M.A., 1969, 210, 1717—1720.

125) KAY, A.G.L., *Natural History of Synovial Hypertrophy in the Rheumatoid Hand*, Ann. Rheum. Dis., 1971, 30, 98—102.

126) KAYE, R. L., PEMBERTON, R. E., *Treatment of Rheumatoid Arthritis. Review Including Newer and Experimental Anti-Inflammatory Agents*, Arch. Int. Med., 1976, 136, 1023—1028.

127) KASTNER, P., WESSEL, G. *Intraartikuläre Therapie mit Cyclophosphamid bei rheumatoider Arthritis*, Dtsch. Ges. Wes., 1977, 32, 979—982.

128) KASTNER, P., WESSEL, G., *Chemical Synovectomy with Varicocid in Rheumatoid Arthritis*, Scand. J. Rheum., 1977, 6, 28—32.

129) KEITEL, W., HOFFMANN, H., WEBER, C. etc., *Ermittlung der Prozentualen Funktionsminderung der Gelenke durch einen Bewegungsfunktiontest in der Rheumatologie*. Dtsch. Ges. Wes., 1971, 26, 1901—1903.

130) KELLGREN, J. H., *Epidemiology of Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1966, 9, 658—674.

131) KNAPP, W., *Defekte der Lymphozyten Subpolulationen bei verschiedenen Erkrankungen*, Dtsch. Med. Wschr., 1977, 102, 838—842.

132) KUNTZ, J. L., MANSILLA, D., PAQUALI, J. L., ASCH, L., *Arthrites septiques au cours de la polyarthrite rhumatoide*, Sem. Hôp. Paris, 1977, 53, 241—246.

133) LAASKONEN, A. L., LAINE, V., *Comparative Study of Joint Pain in Adult and Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients*, Ann. Rheum. Dis., 1961, 20, 382—386.

134) LANSBURY, J., *Methods of Evaluting Rheumatoid Arthritis* in: HOLLANDER. J. L., *Arthritis and Allied Conditions*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1966, 269—291.

Scanned with OKEN Scanner

matoid Synovitis, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, 256, 117—131.

210) STECHER, M. R., *L'hérédité dans les maladies articulaires*, Acta Rheum, Geigy, 1957, 12, 9—74.

211) STEINBROCKER, O., NEUSTADT, D. H., *Aspiration and Injection Therapy in Arthritis and Musculo-Skeletal Disorders*, Harper & Row, Hagerstown, 1972.

212) STOEBER, J., SANGER, L., KÖLLE, G., *Indomethacin Behandlung der juvenilen Rheumatoiden Arthritis*, Münch. Med. Wschr., 1968, 110, 548—552.

213) STROESCU, O., MIHĂILESCU, E., *Contribution to the Study of the Lymphocyte in Patients with Rheumatoid Arthritis*, Rev. Roum. Méd. Int., 1970, 7, 203—208.

214) STURGILL, B. C., ALLAN, J. H., *Rheumatoid-Like Nodules Presenting as „Pump-Bumps" in a Patient without Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1970, 13, 175—180.

215) SULLIVAN, D. B., CASSIDY, J. T., PETTY, R. E., *Pathogenic Implications of Age Onset in Juvenile Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1975, 18, 251—255.

216) SUTEANU, S., CIOBANU, V., GHEORGHIU, M. etc., *Cercetări clinice și umorale asupra poliartritei reumatoide seronegative*, Med. Internă, 1969, 21, 1211—1220.

217) SUTEANU, S., *Cum tratăm reumatismele inflamatoare?*, Editura medicală, București, 1970.

218) SZPILMAN, H., LUFT, S., GLINSKA-URBAN, D. etc., *Levamisole and Cell-Meditaed Immunity and Serum Immunglobulins in Rheumatoid Arthritis*, Lancet, 1976, 2, 208—209.

219) SYMOENS, J., *Le lévamisole une chimiothérapeutique antianergique*, Louvain Méd., 1976, 95, 383—395.

220) SYMOENS, J., *Hypothese zum Einsatz von Levamisol bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises*, Münch. Med. Wschr., 1977, 119, 1501—1504.

221) TAUSCH, G., BRÖLL, H., EBERL, R., *D-penicillamine (Artamin) als Basistherapie bei chronischer Polyarthritis*, Wiener Klin. Wschr., 1973, 85, 275—283.

222) THOMPSON, M., *The Present Status of Steroid Treatment*, Practitioner, 1970, 205, 604—614.

223) THOMPSON, D., GARDNER, D. L., *Thrombotic Microangiopathy in Rheumatoid Arthritis*, Scot. Med. J., 1969, 14, 190—193.

224) THORPE, P., HASSAL, J. E., YORK, J. R., *Rheumatoid Arthritis Treated with Chlorambucil. A Five-Year Follow-Up*, Med. J. Australia, 1976, 63, 197—199.

225) TOJO, T., FRIOU, G. L., SPIEGELBERG, H. L., *Immunoglobulin G Subclass of Human Antinuclear Antibodies*, Clin. Exp. Immunol., 1970, 6, 145—151.

226) TRABERT, U., ROSENTHAL, M., MÜLLER, W. etc., *Levamisol bei der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und der Sarkoidose*, Deutsch, Med. Wschr., 1975, 100, 2297—2298.

227) TURNBULL, A., *The Blood in Arthritis*, Rheum. Phys. Med., 1971, 11, 53—71.

228) TURSI, A., TRIZIO, J., BONOMO, L., *A Fluorescent Mixed Technique for the Detection of IgG Rheumatoid Factor and IgG — Beta-l-c Complexes in Tissue*, Clin. Exp. Immunol., 1970, 6, 767—772.

229) UHR, J. W., WEISSMANN, G., *The Sequestration of Antigens in Lysosomes* J. Reticuloendoth. Soc., 1968, 5, 243—255.

230) VAUGHAN, J. H., BARNETT, E. V., SOBEL, M. V., JACOX, R. F., *Intracytoplasmic Inclusions of Immunoglobulines in Rheumatoid Arthritis and Other Diseases*, Arthr. & Rheum., 1968, 11, 125—134.

231) VERHAEGHE, A., DELCAMBRE, B., THERY, J. M. etc., *Les synoviorthèses par l'injection intra-articulaires d'acide osmique*, Rev. Rhumat., 1971, 38, 273—245.

232) VOOG, R., MARTIN, H., COUDERC, P., CABANEL, G., *Les angéites nécrosantes*, Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 3451—3466.

233) ZUCKNER, J., RAMSAY, R. H., DORNER, R. W., GANTNER, G. E., *D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1970, 13, 131—142.

234) ZVAIFLER, N. J., *A Speculation on the Pathogenesis of Joint Inflammation*

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II

BOLI REUMATICE ASEMĂNĂTOARE POLIARTRITEI REUMATOIDE (REUMATISMELE INFLAMATORII CRONICE SERONEGATIVE)

2.1. SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

DEFINIŢIE, NOMENCLATURĂ CADRU NOZOLOGIC

Spondilita anchilozantă (SA) este o artrită cronică şi de obicei progresivă care afectează articulaţiile sacroiliace, articulaţiile diartrodiale ale coloanei vertebrale (posterioare intervertebrale şi costovertebrale) şi ţesuturile moi adiacente. Forma „periferică" cu atingerea articulaţiilor mobile ale membrelor este descrisă din ce în ce mai frecvent.

Boala este cunoscută sub mai multe denumiri: boala Marie-Strümpell, boala Von Bechterew, spondilita rizomelică, pelvispondilita osificantă, *spondylitis deformans*, spondilartrita anchilopoietică, spondilita juvenilă, spondilita artrofică ligamentoasă etc. Termenul iniţial, adoptat de ARA (1953), de spondilită reumatoidă, a fost reevaluat în anul 1963 şi astăzi marea majoritate a reumatologilor preferă să numească boala spondilită anchilozantă, denumire care sintetizează substratul morbid şi evoluţia suferinţei, fiind în acelaşi timp lipsit de orice sugestie de natură etiologică, destul de greu de acceptat în stadiul actual al cunoştinţelor.

Cadrul nozologic al SA continuă să fie încă subiect de dispută. Discuţiile se mai poartă încă între cei care susţin că boala este o formă a PR cu afectare vertebrală şi autori care o consideră ca o entitate de sine stătătoare. Părerea din ce în ce mai larg acceptată, aceea că SA este o boală independentă, este susţinută de o serie de argumente epidemiologice, genetice, clinice, anatomopatologice şi terapeutice:

- SA, spre deosebire de PR, apare mai frecvent la bărbaţi (raportul între sexe 4/1, după unii chiar 8/1), de obicei în a treia decadă de vîrstă;
- Tipul de transmisibilitate ereditară a celor două boli (dacă îl acceptăm ca bază de discuţie) este diferit;
- Cu toate că leziunile microscopice la nivelul membranei sinoviale sînt asemănătoare cu cele din PR, modificările macroscopice ale SA, şi în special tendinţa la calcifiere şi osificare ligamentară, sînt diferite, ca de altfel şi natura leziunilor cardiace pe care ambele boli le pot determina.

• Nodulii subcutanaţi (reumatoizi) nu apar în SA şi incidenţa testelor pozitive care evidenţiază FR este extrem de scăzută.

• Răspunsul celor două boli la unele mijloace de tratament este diferit: sărurile de aur a căror valoare în PR a fost dovedită, nu influenţează SA, iar roentgenterapia, eficace în SA, nu influenţează favorabil evoluţia PR.

Acestora li se adaugă asocierea diferită a antigenului de histiocompatibilitate $HLAW_{27}$ la cele două boli: 90% în SA, faţă de numai 9% în PR (7).

Cu toate acestea, este evident că artropatia periferică, cu care evoluează aproximativ 18—25% din cazurile de SA, nu poate fi diferenţiată clinic, radiologic şi histologic de artropatia reumatoidă. Mai mult, leziunile microscopice ale membranei sinoviale din articulaţiile diartrodiale ale coloanei vertebrale în perioadele de activitate ale SA sînt identice cu cele observate în sinovita reumatoidă. După GEILER (24) compararea după criterii complexe a manifestărilor anatomo-clinice din SA şi PR nu furnizează o justificare convingătoare pentru a considera că bolile ar fi identice sau, după cum afirmă JUNET (29), „SA prezintă faţă de alte forme de reumatism inflamator mai multe diferenţe decît similitudini".

În cursul anului 1976 au fost publicate trei studii independente asupra coexistenţei SA cu PR la acelaşi bolnav totalizînd 18 observaţii de excepţie (20, 34, 49). Ţinînd seama de prevalenţa scăzută şi diferită a celor două boli în populaţia generală (aproximativ 1% pentru PR şi 0,5‰ pentru SA), probabilitatea asocierii lor întîmplătoare ar trebui să fie neînsemnată (un caz la 450.000—1.800.000 de locuitori). Aceste constatări actualizează necesitatea reconsiderării concepţiilor de bază care definesc astăzi SA şi PR şi aduc în discuţie ipoteza modificării răspunsului organismului pe un teren ereditar favorizant pentru SA faţă de acţiunea factorilor etiologici (încă necunoscuţi) ai PR *(Fig. 20)*.

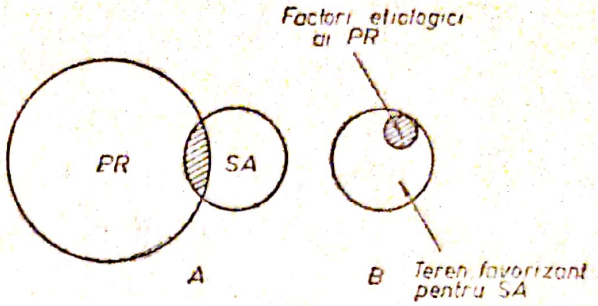


Fig. 20 Două ipoteze pentru explicarea coincidenţei spondilitei anchilozante cu poliartrita reumatoidă A) — asocierea fortuită, B) — relaţie patogenetică

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia SA este necunoscută. Ipotezele etiologice mai vechi, după care boala s-ar datora unor factori metabolici, alergici sau endocrini, sînt lipsite de argumente convingătoare. Se mai discută astăzi pe marginea ipotezei genetice şi infecţioase.

ROLUL FACTORILOR EREDITARI

Numeroase studii epidemiologice pornite de la propozanţi cu SA au indicat o agregare familială a bolii. DE BLECOURT şi colab. au arătat că incidenţa SA printre rudele a 100 de bolnavi este de 22,6 ori mai mare decît la loturile de control alcătuite din subiecţi sănătoşi sau din rude ale bolnavilor cu PR. STECHER (52), studiind 297 rude de sînge ale 50 de

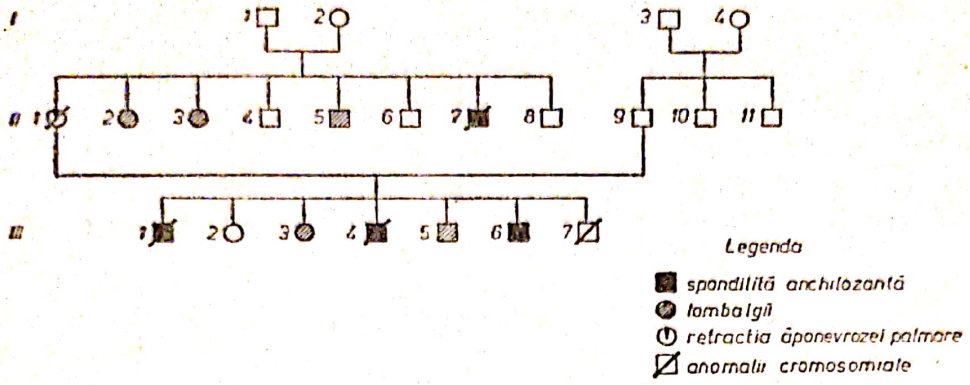


Fig. 21 Arborele genealogic al unei familii cu spondilită anchilozantă. Subiecții II.1 și II.9 sînt veri primari

bolnavi cu SA, descoperise 7 cazuri secundare. Astfel boala s-a dovedit a fi de 30 de ori mai frecventă printre rudele spondiliticilor decît printre cele ale indivizilor sănătoși și autorul pledează pentru intervenția unui factor ereditar transmis izolat după modul autosom dominant cu o penetranță de 70% la bărbați și de 10% la femei. Se apreciază la 6‰ proporția indivizilor predispuși în rîndul populației generale.

Avînd în vedere aceste constatări de ordin epidemiologic și familial, s-a crezut că studiul cariotipului ar putea aduce în plus argumente ipotezei genetice. COURT-BROWN a evidențiat, la aproximativ 7% a spondiliticilor studiați, anomalii cromozomiale, care au constat în majoritatea cazurilor din prezența unui cromozom Y de lungime neobișnuită. Revăzînd problema în lumina informației și experienței personale, BENICHOU și colab. (3) nu găsesc că o astfel de aberație cromozomială ar avea vreo legătură cu SA. OLINICI și BOLOȘIU (43) au evidențiat fragilitate și anomalii cromozomiale (creșterea numărului de lacune și rupturi cromatidice sau izocromatidice) la mai mulți membri ai unei familii cosanguine cu o agregare neobișnuită a SA *(Fig. 21)*.

În ultimii ani s-a semnalat o extraordinară asociere între antigenul HLA W_{27} (sau B_{27} după nomenclatura nouă) și bolile care evoluează cu spondilartrită, care, în cazul SA, merge pînă la 77—96,8% pentru populația albă caucasiană (38) și diferă semnificativ de martori (9,7%) (4). Se apreciază că riscul unei persoane purtătoare de antigen HLA W_{27} de a face boala este de 5%, cifră care, dacă este vorba despre bărbați, crește la 25% (13). Acest antigen a fost semnalat la 50% din rudele de gradul întîi ale spondiliticilor (7), dar în unele etnii, asocierea cu SA a fost ceva mai slabă (31).

Toate aceste constatări lasă să se întrevadă că gena sau genele responsabile de susceptibilitatea față de SA sînt identice, asociate sau linkate cu locusul B de pe complexul genic principal de histiocompatibilitate. Modul de realizare fenotipică a tarei genetice nu este încă cunoscut (perturbare metabolică și/sau imunitară?), dar cu

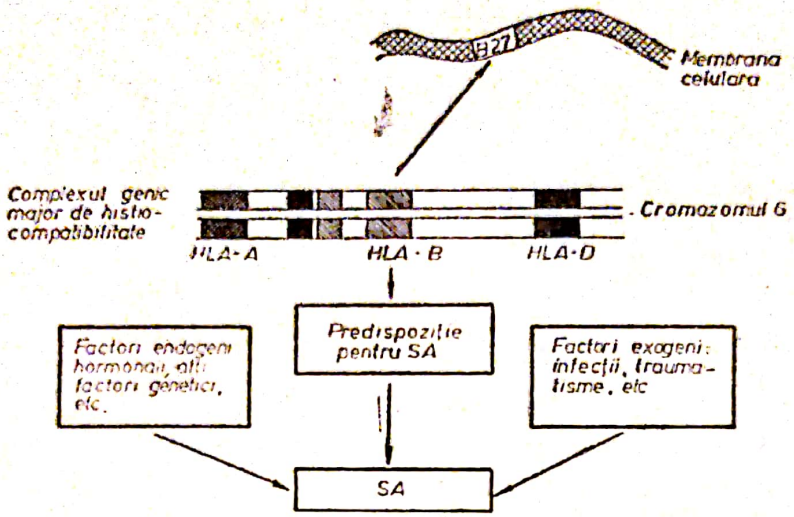


Fig. 22 Rolul antigenelor de histiocompatibilitate în patogenia spondilitei anchilozante

siguranță că în exprimarea bolii intervin o serie de factori favorizanți de natură endo- și exogenă *(Fig. 22)*.

FACTORI INFECȚIOȘI

Fenomenele generale care însoțesc SA (subfebrilități, astenie, slăbire în greutate, anemie hipocromă, VSH accelerată), ca și semnele histologice de sinovită ale articulațiilor afectate, sugerează, în parte, originea infecțioasă a bolii. Studii mai vechi, datorate lui FORESTIER, ROMANUS etc., au indicat o asociere între SA și infecțiile cronice ale tractului urinar inferior (prostato-veziculite). În ipoteza autorilor, afectarea articulațiilor sacroiliace și ale coloanei vertebrale ar fi secundară propagării limfatice a infecției din focarul primar genito-urinar. O pretinsă relație dintre infecția gonococică sau tuberculoză și SA, pare să corespundă mai degrabă asociației morbide sau coincidenței fortuite la adultul tînăr, decît unei relații directe cauzale. Studii recente par să indice în schimb o relație între SA și mycoplasme sau agenți de tipul bedsonia (17). Astfel, FORD și HENDERSON (22) au evidențiat niveluri serice crescute ale anticorpilor împotriva mycoplasmelor T *(Ureaplasma urealyticum)* la populațiile indiene Haida și Bella Coola din SUA, care au o prevalență crescută a SA și a antigenului HLA B_{27}. Totuși, nu s-a putut stabili o relație directă între nivelul acestor anticorpi și boală.

Cu toată lipsa de consistență a argumentelor în favoarea etiologiei infecțioase a SA, ipoteza rămîne atractivă și va prilejui fără îndoială discuții în viitor. Rămîne ca un fapt, care nu poate fi trecut cu vederea, că aspectul clinico-evolutiv și substratul anatomopatologic din SA diferă net de cel al spondilitelor cert infecțioase: morbul lui Pott și așa-numitele „spondilite nespecifice", procese metastatice infecțioase la nivelul coloanei vertebrale cărora WURSTEIN (55) le-a consacrat o excelentă punere la punct.

Scanned with OKEN Scanner

CONDIȚII FAVORIZANTE

Oricare ar fi factorii implicați în producerea SA, rămîne ca un fapt incontestabil de observație clinică, că apariția bolii este precipitată (la indivizii predispuși ereditar?) de o serie de împrejurări cum ar fi: traumatismele, condițiile meteorologice și climatice, *stress*-uri sau infecții diferite care pot fi evidențiate anamnestic la aproximativ un sfert din bolnavi. S-ar putea ca proporția de 8% din cazuri la care se poate face o legătură între debutul SA și un traumatism minor al coloanei vertebrale, să fie expresia unei coincidențe, dar și a unei acțiuni de precipitare a suferinței care pînă atunci probabil evoluase subclinic.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Studiile anatomopatologice asupra stadiilor incipiente ale SA sînt foarte limitate, dată fiind accesibilitatea redusă a mijloacelor de investigație *intra vitam*. Observațiile necroptice complete privesc în general stadiile avansate ale bolii (24).

Cele mai importante alterări apar la nivelul articulațiilor sacroiliace, articulațiilor posterioare intervertebrale (interapofizare) și costovertebrale. Modificările inițiale sînt de tip inflamator și se aseamănă pînă la identitate cu cele observate la nivelul articulațiilor periferice din PR. Ele constau din: sinovită, condrită și osteită juxtaarticulară.

Membrana sinovială în stadiile inițiale ale SA apare infiltrată cu limfocite și plasmocite dispuse în „cuiburi" în jurul micilor vase ale țesutului subsinovial. Într-un stadiu relativ precoce se produce o proliferare a membranei (sinovită viloasă) și un grad oarecare de revărsat articular. Treptat apare proliferarea granulomatoasă, care invadează cartilajul articular, producînd o erodare și apoi distrugerea lui. Spațiul articular este umplut de țesutul de granulație, care suferă în timp o organizare fibroasă, apoi osoasă, cu anchiloză și dispariția oricărei urme de articulație. Concomitent, ca și rezultat al infiltrației celulare și al hiperemiei, apar focare sau zone extinse de osteoporoză subcondrală.

În sincondroze, ca de exemplu articulațiile sacroiliace, porțiuni din cartilajul articular și țesutul osos adiacent, sînt înlocuite cu un țesut de granulație în care apar răspîndite focare formate din celule inflamatoare de tip cronic. Joncțiunea condroosoasă și stratul subcondral sînt sediul unui proces agresiv de metaplazie condroidă proliferativă (16).

Stadiile tardive ale SA sînt caracterizate printr-un proces de calcifiere și osificare ligamentară. Sînt interesate toate ligamentele spinale (anterior, interspinos, supraspinos, capsular și ligamentul galben) realizînd în timp aspectul clasic de „băț de bambus" al coloanei vertebrale. Natura exactă a acestei osificări neobișnuite nu este cunoscută. După unii ar fi vorba despre un proces reparativ menit să corecteze pierderea suportului articular normal al coloanei, dar mai probabil că este vorba despre modificări inflamatoare, analoage celor care se produc în articulații. Ca și eventualități mai rare se citează osificarea periferică a discului intervertebral și chiar extinderea spongioasei corpilor vertebrali în partea centrală a discurilor. Foarte probabil că multe din cazurile mai

Scanned with OKEN Scanner

vechi descrise ca și SA cu acest aspect anatomo-radiologic insolit, aparțin în realitate hiperostozei vertebrale anchilozante, concepută astăzi ca și o diateză osifiantă care apare la persoane mai în vîrstă, dar și la tineri (21).

Leziunile inflamatorii cardiace (insuficiența aortică) produse de SA diferă de cele din PR și lues. În SA modificările au tendința să se localizeze la baza valvulelor, realizînd îngroșarea și scurtarea lor, ca și o lărgire concomitentă a inelului fibros cu relaxarea inserției la nivelul peretelui aortei și tendința valvulei de a se lăsa antrenată înapoi (8,36). Aortita este caracterizată histologic prin semne de necroză în focare localizate în tunica medie și dezvoltarea unui țesut de granulație și a fibrozei subintimale.

TABLOUL CLINIC

În 80% din cazurile de SA debutul este insidios. Aproape invariabil, primele simptome ale bolii sînt reprezentate de episoade pasagere de dureri la nivelul coloanei lombare, uneori cu iradiere pe traiectul nervului sciatic, mai accentuate dimineața. Bolnavii se trezesc în jurul orei 3 sau 4 cu dureri lombare care nu cedează decît la ridicarea din pat, o scurtă plimbare sau o baie caldă. Inactivitatea și schimbările meteorologice accentuează simptomatologia dureroasă. Ca și eventualități mai rare de debut se citează prezența simptomelor la niveluri superioare ale coloanei vertebrale, debutul brusc prin lumbago acut și talalgiile.

În 10% din cazuri, SA începe cu dureri la nivelul articulațiilor periferice, manifestîndu-se ca și o poliartrită febrilă interesînd predominant membrele inferioare. Simptomele generale ca astenia, febra, anorexia, slăbirea în greutate, pot fi prezente încă din stadiul inițial al bolii.

Cu toate că SA începe de obicei ca și o sacroileită și spondilită inferioară cu tendință de expansiune spre regiunile superioare ale coloanei vertebrale, apariția simptomelor și semnelor bolii nu urmează întotdeauna această succesiune. Clinicianul poate fi confruntat la un moment dat al evoluției cu sacroileite izolate sau interesări segmentare ale coloanei vertebrale, care pot face dificilă recunoașterea bolii. Pentru o descriere comprehensivă a simptomelor și semnelor SA în perioada de stare, am adoptat prezentarea pe regiuni după BOLAND (5):

ARTICULAȚIILE SACROILIACE

Sacroileita, care poate rezuma pentru o bună perioadă de timp simptomatologia SA, este responsabilă de apariția precoce a durerilor lombare, cu sau fără iradiere sciatică. Palparea profundă sau percuția la acest nivel este dureroasă la 50% din bolnavi. De regulă este prezent un grad moderat de contractură musculară, fără limitarea mișcărilor coloanei lombare.

În prezența unei dureri sacrolombare, participarea articulațiilor sacroiliace poate fi evidențiată cu ajutorul „manevrei centurii". Bolnavul este invitat să flecteze corpul încercînd să atingă solul cu mîinile. Examinatorul, plasat în spatele său, susține bazinul cu ajutorul unei centuri trecute prin dreptul spinelor iliace anterosuperioare. Suprimarea durerii în cursul

Scanned with OKEN Scanner

acestei manevre exclude originea ei sacroiliacă.

Manevrele de mobilizare a articulațiilor sacroiliace produc durere locală. În practică sînt utile următoarele procedee:

- Pacientul în decubit dorsal, examinatorul exercită simultan o presiune asupra spinelor iliace anterosuperioare încercînd apoi să apropie coxalele între ele;
- Pacientul în decubit ventral, examinatorul aplică o presiune puternică asupra sacrului;
- Bolnavul în decubit lateral, coapsa aflată în contact cu patul este puternic flectată (bolnavul ajută flexia trăgînd cu mîinile genunchiul), examinatorul, în spatele bolnavului, execută extensia forțată a coapsei dinspre zenit (manevra lui Menell).
- Bolnavul în decubit dorsal cu fesele la marginea patului de consultație, examinatorul execută concomitent flexia coapsei de o parte pe bazin și extensia coapsei opuse sub planul patului (manevra lui Gaenslen).

Trebuie să se știe că în formele avansate de sacroileită izolată, cînd articulațiile sînt anchilozate, simptomele și semnele locale lipsesc cu desăvîrșire, iar manevrele de mobilizare nu evidențiază durerea.

COLOANA LOMBARĂ

Afectarea coloanei lombare în cursul SA nu apare aproape niciodată izolată, ea însoțește simptomele și semnele de sacroileită sau mai degrabă urmează acestora. Bolnavul se plînge de dureri lombare de intensitate moderată sau mare, însoțite de o senzație particulară de înțepenire care însă de regulă nu-l determină să-și limiteze activitatea motoare. Radiculalgiile sciatice sînt frecvente și se manifestă, în cursul evoluției, cînd de o parte cînd de alta (sciatica „în basculă").

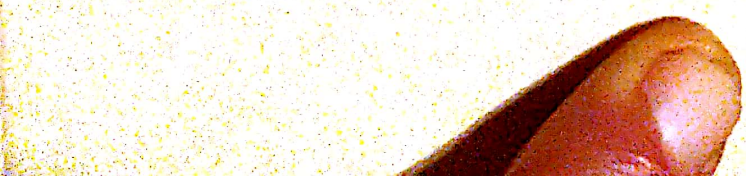
La examenul obiectiv se constată semne revelatoare ale acestei localizări: ștergerea sau dispariția lordozei fiziologice, durere la flexia și extensia trunchiului, sensibilitate la percuție sau palpare profundă, contractura musculaturii paravertebrale și rigiditatea segmentului lombar.

Rigiditatea coloanei lombare poate fi evidențiată prin cîteva manevre speciale:

- Solicitarea de aplecare a trunchiului se soldează cu o mișcare limitată în care segmentul lombar nu se curbează, bolnavul efectuînd flexia din articulațiile coxofemurale, cu genunchii îndoiți;
- Dacă se marchează cu creionul dermatograf, pe apofizele spinoase, două puncte, la o distanță de 10 cm între ele, și bolnavul este invitat să execute o flexie a trunchiului, distanța rămîne nemodificată, spre deosebire de omul sănătos la care se înregistrează o creștere pînă la 15 cm (testul lui Schöber).
- Înclinarea laterală a coloanei lombare este limitată și concomitent cu mișcarea apare o contractură musculară neobișnuită, homolaterală (semnul „coardei de arc", descris de FORESTIER).

COLOANA DORSALĂ ȘI TORACELE

Afectarea segmentului dorsal al coloanei vertebrale, la care se asociază, încă din stadiile relativ precoce ale evoluției, manifestări din partea micilor articulații costovertebrale,



costocondrale, condrosternale și sternoclaviculare, realizează un tablou clinic de suferință în care nota dominată este dată de împiedicarea dinamicii respiratorii a cutiei toracice.

Bolnavii acuză senzația de opresiune toracică, dureri bazale „în centură", dureri la inspirație profundă accentuate pînă la limita tolerabilității în caz de tuse sau strănut. Toracele apare turtit în sens antero-posterior (torace „în expirație") lipsit de elasticitate, cu expansiunea inspiratoare uneori sever limitată. Cifoza toracolombară, respirația de tip abdominal și durerile la apăsarea sternului completează manifestările SA la acest nivel.

Stadiile precoce ale afectării toracelui în SA beneficiază de aportul metodei măsurării perimetrului la nivelul mameloanelor, înainte și după inspirație forțată.

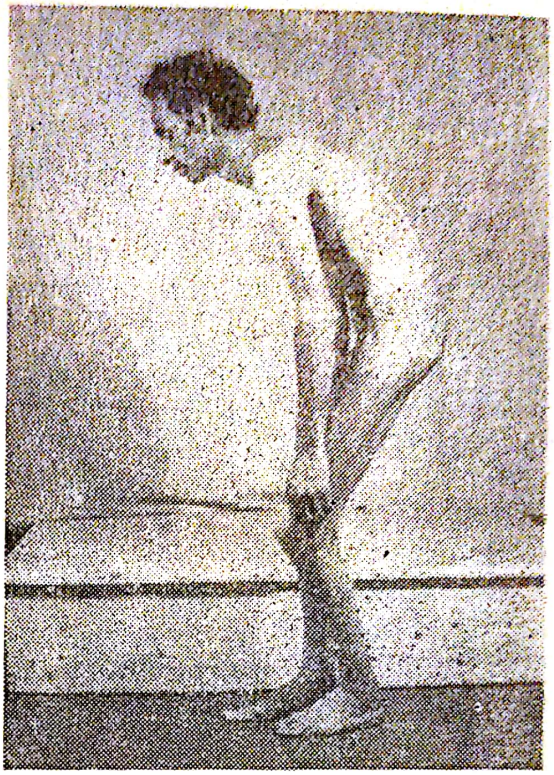


Fig. 23 Spondilită anchilozantă. Poziție „de schior"

COLOANA CERVICALĂ

Suferința coloanei cervicale în cadrul SA se caracterizează prin dureri locale iradiate spre umăr sau regiunea occipitală, contractură musculară, limitarea dureroasă a mișcărilor capului, îndeosebi cele de înclinare laterală. În formele mai avansate, capul este de obicei fixat în flexie și protracție anterioară, uneori cu ușoară înclinație laterală. Bolnavul are dificultăți în încercarea de a privi obiectele aflate în față, iar pentru urmărirea obiectelor laterale este obligat să se întoarcă cu tot corpul.

De mare utilitate în aprecierea mobilității coloanei cervicale se dovedesc măsurătorile simple: distanța menton-stern, distanța occiput-perete.

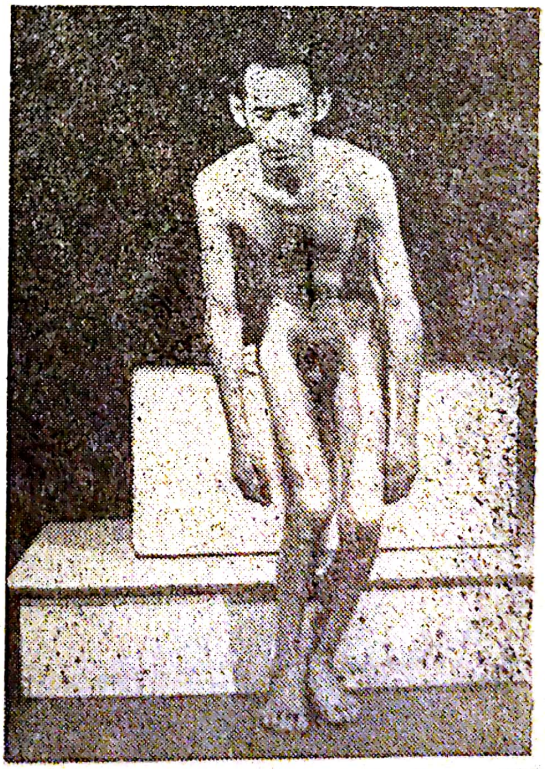


Fig. 24 Același caz ca și în figura 23. Aspect din față

Procesul patologic la nivelul coloanei vertebrale în cadrul SA are un caracter progresiv. În stadiile inițiale, rigiditatea se datorează contracturii musculare reflexe legată de suferința articulațiilor vertebrale posterioare. Dealtfel bolnavii au tendința de a adopta o poziție de flexie permanentă a trunchiului care să degajeze articulațiile interapofizare (41).

Evoluția spre anchiloză, care se face resimțită în stadiile tardive, se grefează pe atitudinile vicioase antalgice fixînd coloana vertebrală în cele mai variate poziții, în care activitatea motoare a bolnavilor este serios compromisă. De cele mai multe ori, după mai mulți ani de suferință, bolnavii prezintă o atitudine posturală caracteristică prin cifoză toracolombară, protracția capului și semiflexia compensatoare a articulațiilor coxofemurale și a genunchilor („poziție de schior") *(Fig. 23, 24)*.

ARTICULAȚIILE PERIFERICE

SA interesează în aproximativ 20—30% din cazuri și alte articulații decît cele ale scheletului axial, cu tendința de a realiza artrite permanente și invalidante mai ales pe articulațiile centurilor (coxofemurale, scapuloumerale). Restul articulațiilor mobile ale membrelor sînt afectate de obicei în procese inflamatoare tranzitorii și complet reversibile.

Artrita coxofemurală (38% din cazuri), aproape întotdeauna bilaterală (91%) și adesea simetrică, grevează capacitatea funcțională a spondiliticilor, care sînt astfel practic lipsiți de ultimul mijloc de compensare relativă a infirmității dată de anchiloza în poziție vicioasă a coloanei vertebrale (19).

Debutul pe articulațiile coxofemurale, urmat de o rapidă răspîndire a procesului anchilopoietic, a fost semnalat în formele juvenile generalizate (40).

Sînt descrise și forme izolate, monoarticulare ale determinărilor periferice din cadrul SA (33).

MANIFESTĂRILE VISCERALE

Insuficiența aortică izolată apare în 1—4% din cazurile de SA (1. 26). Dezvoltarea defectului valvular poate fi precedată de crize de angină pectorală și tulburări de conducere pe ECG (18). Zgomotul II în zona aortică devine accentuat, apoi este înlocuit cu suflul caracteristic de regurgitare sigmoidiană. În stadiul de insuficiență cardiacă congestivă poate apare un suflu de tip Austin-Flint. Leziunile miocardice concomitente pot fi responsabile de tulburările de ritm. Au fost citate cazuri de SA cu valvulopatie mitrală sau pericardită (1).

Aproximativ 13% din bolnavii cu SA prezintă semne oculare de iridociclită actuală sau sechelară, la primul examen clinic. Acest procent crește la 20% în cazul bolnavilor supravegheați activ timp de 10—20 de ani (29). Întrucît manifestarea oculară poate preceda simptomatologia articulară, constatarea unei iridociclite, mai ales la un bărbat tînăr, poate fi considerată ca și un criteriu de suspiciune în direcția unei SA, evident dacă există și un alt motiv (VSH accelerată și/sau minime manifestări lombare).

Cazurile severe și vechi de boală pot evolua cu fibroză pulmonară cavitară (35) și amiloidoză (28).

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

Singura examinare de laborator cu adevărat valoroasă în SA este VSH, care este accelerată la aproximativ 80% din bolnavi, atingînd valori între 20 și 60 mm la o oră. Accelerarea VSH este considerată ca și un indicator de activitate al SA, cu toate că fluctuațiile sale în cursul evoluției nu sînt atît de fidele ca și în cazul PR.

Pe o serie de 100 bolnavi cu SA, KASS (30) semnalează teste pozitive pentru depistarea FR la 3 bolnavi, anemie moderată la 32 și modificări electroforetice în proporție variabilă (hipoalbuminemie, hiper-alfa-2 și hipergamaglobulinemie). De remarcat că după unii autori proporția testelor pozitive pentru FR crește în formele de SA cu interesarea articulațiilor periferice pînă la 19%.

SEMNE RADIOLOGICE

Manifestările radiologice ale SA sînt caracteristice. Ele traduc modificările care apar la nivelul articulațiilor sacroiliace, ligamentelor paraspinale și articulațiilor interapofizare în stadiile avansate. Sinovita pură, fără alterarea cartilajului, nu poate fi evidențiată radiologic. Din acest motiv, boala poate evolua luni și chiar ani de zile, fără semne radiologice revelatoare.

Semnele sacroileitei sînt de regulă primele care apar în evoluția SA. Primul stadiu este caracterizat printr-o falsă lărgire a spațiului articular, îndeosebi în treimea lui inferioară și medie. Zona subcondrală a sacrului și ilionului își pierde netitatea, devenind neregulată printr-un proces de osteoporoză marginală. Uneori ariile izolate de rarefiere osoasă suprapuse conferă aspectul caracteristic de „șirag de mărgele". În al doilea stadiu predomină procesele de remaniere, care inițial se manifestă prin neregularitatea spațiului articular (aspect de „timbru poștal"), îngustarea lui și formarea unor mici punți osoase transversale. În același timp scleroza osoasă tinde să regreseze devenind neomogenă, ceea ce realizează aspectul „tigrat" al treimii superioare a articulației. În stadiul final linia articulară este complet dispărută din cauza anchilozei osoase, în care se pot observa, în stadiile mai avansate, travee care continuă liniile de forță ale scheletului axial (48).

Cu toate că nu sînt întotdeauna de același grad de intensitate, semnele radiologice ale sacroileitei din SA apar aproape invariabil bilateral. Se pare că există o relație între severitatea alterărilor radiologice ale articulațiilor sacroiliace și intensitatea manifestărilor clinice vertebrale ale bolii (5).

Modificări similare, și uneori precoce, pot fi evidențiate și la nivelul altor articulații semimobile: simfiza pubiană și articulația manubriosternală (semnul lui Androic).

Evidențierea alterărilor radiologice la nivelul articulațiilor interapofizare vertebrale este dificilă din punct de vedere tehnic. Asigurarea unei incidențe convenabile permite observarea unor modificări sistematizate în evoluția lor de către OPPENHEIMER: a) decalcifierea difuză și neregulată a apofizeor articulare cu reducerea mai mult sau mai puțin însemnată a spațiului articular, b) procese erozive ale fațetelor articulare, care apar rugoase pe clișeele din profil, și c)

Scanned with OKEN Scanner

anchiloză osoasă. De remarcat că există posibilitatea unei alternanțe a semnelor radiologice la un anumit nivel, cu aspectul normal la altul, fapt care traduce intensitatea diferită a procesului inflamator.

Sindesmofitoza (*sindesmos*=unire, *fitos* = vegetație) este, alături de sacroileită, semnul radiologic cel mai caracteristic al SA, cu condiția să fie suficient de extinsă. Sindesmofitele apar ca niște calcifieri fine, liniare, adiacente marginii corpilor vertebrali și discurilor intervertebrale, cu tendință la extensiune verticală și confluență. Uneori umbra radioopacă semilunară apare „suspendată" în spațiul intersomatic, într-o zonă care corespunde părții periferice a inelului fibros al discului. Discurile și corpii vertebrali nu suferă modificări atît de importante ca cele din cadrul spondilozei (47) *(Fig. 25)*.

Calcifierea ligamentelor spinale, în special a ligamentelor laterale și a celui longitudinal anterior, este întîlnită în stadiile mai avansate ale SA.

Un semn radiologic relativ precoce este osteoporoza difuză și hipertransparența corpilor vertebrali (aspect „sticlos"), cu periferia evidentă „parcă trasată cu creionul". Pe clișeele din profil se observă o aliniere caracteristică a corpilor vertebrali și aplatizarea marginii lor anterioare (corp rectangular sau „vertebra pătrată" a lui Louyot) (48).

În ansamblu complexitatea modificărilor radiologice ale scheletului axial în SA realizează aspecte foarte caracteristice în stadiile avansate ale bolii. Astfel, anchiloza osoasă a articulațiilor interapofizare suprapuse realizează două benzi opace paralele, vizibile pe radiografia din față (semnul „șinelor de tramvai"), la care se poate adăuga banda opacă dată de calcifierea ligamentelor mediene (longitudinal anterior și/sau interspinoase) (semnul „firului electric"). Sindesmofitele și calcifierea ligamentelor laterale, în alternanță cu osteoporoza corpilor vertebrali, realizează aspectul clasic în „băț de bambus" al coloanei vertebrale. Evident, fixarea coloanei în poziție vicioasă prin anchiloză este ușor de observat pe filmele radiologice.

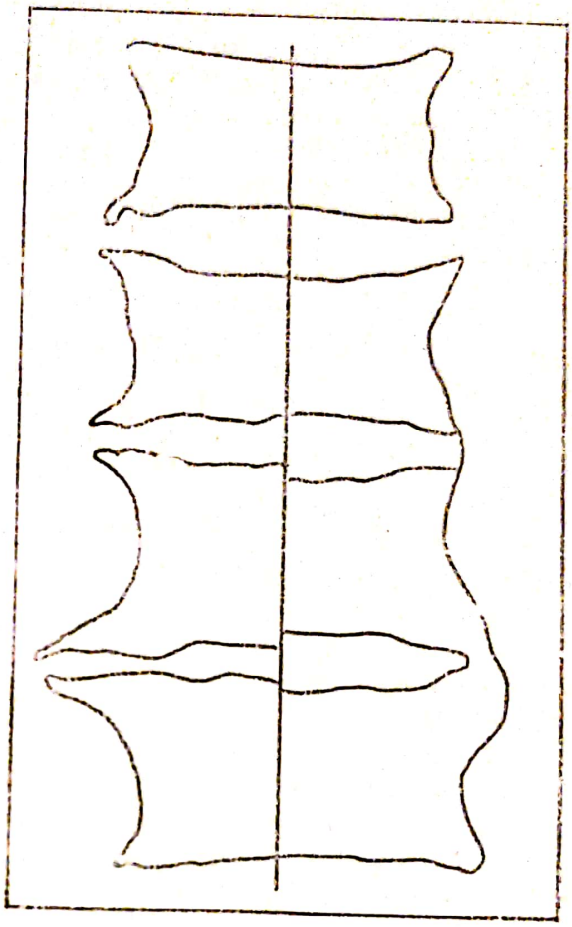


Fig. 25 Criterii radiologice pentru diferențierea osteofitozei (stînga) față de sindesmofitoză (dreapta)în evoluția spondilartrozei și a spondilitei anchilozante (după Riley)

Semnele radiologice ale afectărilor articulare periferice din cadrul SA

sînt similare cu cele ale PR. Se observă totuşi tendinţa evoluţiei facile spre anchiloze osoase, îndeosebi în articulaţiile centurilor.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul formelor avansate ale SA nu prezintă practic nici o dificultate şi poate fi făcut de multe ori dintr-o privire. Dificultăţile de diagnostic privesc stadiile precoce ale bolii (6) şi formele medii, cu VSH normală (14—28% din cazurile aflate aproape de debut) şi examen radiologic negativ. Orientarea corectă se face ţinînd seama de un complex de manifestări clinice prezente încă din primele etape ale evoluţiei.

După BOLAND (5) SA trebuie suspectată în următoarele împrejurări:

- Cînd un bărbat tînăr se plînge de lombalgii recurente sau persistente, în special dacă VSH este accelerată,
- Cînd pacientul acuză sciatalgii repetate, îndeosebi dacă durerile alternează de pe o parte pe alta şi însoţesc senzaţia de disconfort lombar.
- Coexistenţa durerilor lombare cu simptome şi semne de artrită periferică.
- Apariţia unor dureri toracice „în centură" concomitent cu limitarea expasiunii inspiratorii, asociate cu lombalgii tenace şi semne de rigiditate a coloanei vertebrale.

Cu unele completări şi modificări aceste criterii au fost reluate în anul 1975 de către DE SEZE şi colab. (15). După aceştia, SA este probabilă la un tînăr care se prezintă pentru: a) rahialgii, localizate mai ales în segmentul lombar, cu recrudescenţă matinală, b) iradieri nevralgice pe traiectul sciaticului (îmbrăcînd de obicei caracterul unei sciatici atipice, basculantă) sau al nervilor intercostali, c) redoare vertebrală semnificativă, evoluînd paralel cu ritmul inflamator al durerilor, d) dureri tendinoase (îndeosebi talalgie), e) mono— sau oligoartrite periferice, f) irită sau dociclită.

Limitarea progresivă a mişcărilor începînd cu segmentul lombar al coloanei vertebrale, contractura persistentă a musculaturii paravertebrale, rigiditatea, cifoza dorsolombară cu protracţia capului, atrofia musculară etc., şi mai ales semnele radiologice ale sacroileitei, artritei interapofizare şi calcifierii ligamentelor paraspinale, confirmă diagnosticul.

În privinţa semnelor radiologice ale SA trebuie menţionat că ele apar uneori tardiv în cursul evoluţiei, în medie la un an după debutul clinic. Pe o serie de 115 cazuri PERRY (45) găseşte modificări evocatoare pe radiografii la prima consultaţie numai la 50% din bolnavi, la 29% după 18 luni, la 14% după 2—4 ani şi la 7% abia după 5 ani de evoluţie (56).

Recenta constatare în legătură cu asocierea frecventă a SA cu antigenul HLA W_{27} a întregit diagnosticul bolii cu un criteriu biologic de certă valoare, dar încă de aplicabilitate restrînsă (2). SANY şi colab., (50) au identificat pe baza acestuia un grup de bolnavi cu manifestări clinice atipice, la care examenul radiologic al rahisului şi articulaţiilor sacroiliace a fost negativ în proporţie de 84%, respectiv 65% din cazuri. În astfel de situaţii, metoda scintigrafiei cu Tc_{99} polifosfat şi-ar găsi şi ea o bună aplicare fiind capabilă să indice inflamaţia articulară centrală sau periferică încă din etapa subclinică a evoluţiei bolii.

Scanned with OKEN Scanner

În conformitate cu o tendință larg răspîndită în reumatologie s-a propus o codificare a criteriilor de diagnostic pentru SA. Acestea sînt prezentate în *tabelul nr. 10* (42).

Tabelul nr. 10

Criterii pentru diagnosticul SA
1. Durere lombosacrată cu durată de peste 3 luni care nu cedează la repaus
2. Durere și rigiditate la nivelul cutiei toracice.
3. Limitarea expansiunii inspiratorii a toracelui.
4. Limitarea mișcărilor coloanei lombare.
5. Antecedente, semne actuale sau sechele de iridociclită.
6. Semne radiologice de sacroileită bilaterală caracteristică pentru SA
7. Sindesmofitoză tipică.
Diagnosticul pozitiv necesită coincidența a 4 din cele 5 criterii clinice sau criteriul nr. 6 asociat cu oricare altul. Excluderile privesc oricare altă cauză de sacroileită sau spondilită.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al SA se impune față de cîteva boli articulare care afectează predominant sau exclusiv coloana vertebrală și cu care poate avea unele manifestări clinice comune.

Spondilartroza, reumatismul degenerativ al coloanei vertebrale, se întîlnește la vîrstele mai avansate (de obicei după decada a 5-a), lipsesc simptomele generale, VSH este normală, iar manifestările radiologice sînt complet diferite. Sacroileita lipsește sau apar mici exostoze la extremitatea inferioară a articulației.

SA cu debut sau afectare predominant periferică trebuie diferențiată față de PR. Lipsa nodulilor subcutanați, negativitatea testelor pentru depistarea FR, prezența iridociclitei sau a insuficienței aortice, pledează pentru SA. Trebuie menționat faptul că și în PR se poate evidenția un grad de sacroileită, dar această manifestare este neobișnuită, tardivă și asimptomatică. Interesarea vertebrală în cadrul PR este relativ rară și se situează de obicei deasupra vertebrei C_4, fiind caracterizată prin îngustarea spațiilor discale, erodarea corpilor vertebrali și tendință la subluxație anterioară (54).

Sindromul Reiter poate realiza un aspect clinic asemănător SA: sacroileită, spondilită, artrită periferică, iridociclită, aortită. Diagnosticul poate fi corect stabilit dacă se au în vedere următoarele caracteristici ale SR: debutul acut cu artrită periferică interesînd articulațiile membrelor inferioare (în special genunchii), sacroileită tardivă și aproape asimptomatică, spondilită cu semne clinice sau radiologice minore, leziuni cutanate sau mucoase, uretrită, manifestări digestive etc.

Cifoza adolescenților (osteocondrita juvenilă dorsală, boala Scheuerman) este limitată în manifestările sale la nivelul coloanei dorsale și segmentului lombar superior, modificările radiologice diferă de cele din SA și articulațiile sacroiliace sînt respectate.

Hernia de disc cu nevralgia sciatică poate interveni în diagnosticul diferențial al formelor de SA cu debut brusc și manifestări algice importante. Nevralgia sciatică din cadrul SA este de obicei moderată, alternativă și nu este însoțită de parestezii sau modificarea reflexelor.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția SA este variabilă și depinde de severitatea bolii. Cazurile benigne, cu debut insidios și VSH normală, evoluează spre anchiloze și deformări în interval de aproximativ 15—25 de ani. Remisiunea temporară sau permanentă poate apare în orice moment, ca și reactivarea unui proces aparent stins de mai mulți ani. Formele medii au o evoluție lentă, progresivă, punctată de episoade de activitate și remisiune. În unele cazuri evoluția poate lua o alură impresionantă, deformările fixate instalîndu-se in interval scurt de 3—4 ani.

Integrarea socioeconomică a bolnavilor cu SA depinde de tipul evolutiv al bolii individuale, precocitatea diagnosticului, complicațiile mecanice sau viscerale și de seriozitatea măsurilor terapeutice aplicate (23). Într-o serie, de 121 de bolnavi, raportată de BOLAND, 76% au fost capabili de muncă și de întreținerea familiei.

COMPLICAȚII

Traumatismele, chiar minore, au un efect dezastruos asupra coloanei vertebrale devenită rigidă în fazele avansate ale SA. Coloana poate să fie fracturată întocmai ca și un os lung, starea soldîndu-se cu leziuni neurologice grave (hemiplegii și chiar secțiuni medulare). Sînt citate de asemenea cazuri în care realizarea unor sindroame neurologice s-a datorat luxației atlantoaxoidiene în cadrul SA.

Aproximativ 5—8% din bolnavii cu SA suferă de tuberculoză pulmonară. La apariția ei contribuie ventilarea pulmonară precară și în mai mică măsură corticoterapia. Pneumopatiile acute complică și ele relativ frecvent SA.

Spondiliticii nu scapă de obicei complicațiilor iatrogene ale corticoterapiei, antiinflamatoarelor sau roentgenterapiei. S-au citat relativ frecvent ulcerul gastric și duodenal și sînt semnalate leucoze tardive datorate foarte probabil iradierii.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în SA sînt următoarele: a) ameliorarea imediată a suferinței dureroase a bolnavului, b) combaterea procesului inflamator și oprirea evoluției bolii înaintea apariției anchilozelor extinse, c) prevenirea deformațiilor și a pozițiilor vicioase ale coloanei vertebrale și/sau corectarea celor odată instalate. După CALABRO (11), tratamentul trebuie condus de o echipă de specialiști (reumatolog, ortoped, pshiatru, oftalmolog etc.) care să acționeze într-o strînsă colaborare. Este obligatoriu să se explice bolnavului natura suferinței sale, scopurile mijloacelor terapeutice aplicate și limitele lor, cu intenția de a obține un grad ridicat de cooperare, de care depinde în ultimă instanță rezultatul pe termen lung al tratamentului.

REGIMUL DE VIAȚĂ

Regimul de activitate al spondiliticului trebuie să includă o alternare judicioasă a repausului și activității motoare. Aproape toți bolnavii vor fi încurajați să continue activitatea de rutină, cu un repaus nocturn de 8—9 ore și perioade de odihnă în cursul zilei. Subfebrilitățile și astenia impun bolnavului un repaus relativ,

Scanned with OKEN Scanner

și numai în cazuri deosebite, cu afectare sistemică severă sau insuficiență cardiacă congestivă, se va indica repausul absolut.

Bolnavul va fi sfătuit să-și mențină postura dreaptă a trunchiului în în poziție staționară, mers sau poziție șezîndă. De cel puțin 3 ori pe zi, bolnavul va sta cu spatele la perete atingîndu-l cu călcîiele, umerii și capul. Pentru repausul la pat și somn se va utiliza o saltea tare așezată pe o scîndură interzicîndu-se cu desăvîrșire perna sub cap sau sub genunchi (27).

Exercițiile terapeutice fac parte integrantă din regimul de activitate zilnică a spondiliticului. Ele vor fi indicate numai după sedarea medicamentoasă a durerilor și trebuie să includă cel puțin mișcări de extensie ale coloanei și gimnastica respiratorie. Exercițiile recreative permise sînt: înotul, tirul cu arcul și jocurile cu racheta (badminton sau tenis).

De respectarea acestor prescripții, și în special de a acelora care intenționează să mențină rectitudinea coloanei vertebrale, depinde, în cea mai mare parte, păstrarea unei capacități motoare rezonabile a bolnavilor cu SA.

TRATAMENTUL MEDICAMENOS

Tratamentul medicamentos al SA include preparatele antiinflamatoare clasice, corticosteroizii și medicațiile ajutătoare reclamate de complicații sau de tulburările asociate bolii.

Acidul acetilsalicilic este preparatul cu care ar trebui început tratamentul la fiecare bolnav, dată fiind acțiunea sa favorabilă asupra bolii și prețul de cost scăzut. Indicația de elecție este SA cu manifestări periferice și simptome vertebrale reduse. Dozele medii inițiale sînt de 4—6 g./24 h pînă la ameliorarea durerilor, după care vor fi scăzute, în funcție de caz, la 1—2 g/24 h. Cazurile care necesită tratament de durată vor beneficia, în ceea ce privește prevenirea efectelor secundare de iritație digestivă, de preparate tamponate cu antiacide.

La bolnavii cu forme moderate sau severe de suferință vertebrală, însoțită de atingerea articulațiilor centurilor fenilbutazona sau oxifenilbutazona (*Tanderil*, Geigy) sînt mai eficace decît aspirina. Activitatea antiinflamatoare și antialgică a acestor medicamente produce spondiliticilor o stare de confort, imediată și semnificativă, încît eșecul terapeutic imediat impune reconsiderarea diagnosticului. Tratamentul va fi început cu doze de 300—400 mg/24 h, timp de 7 zile, după care se poate trece la tratamentul de întreținere cu doze care nu vor depăși 100—200 mg/24 h. CIOBANU (12) recomandă tratamentul de durată cu 400 mg fenilbutazonă, administrată în două prize săptămînal. Unii autori recomandă ca tratamentul cu butazolidinice (care poate fi considerat ca o veritabilă probă terapeutică pentru SA) să fie început cu preparate injectabile de tipul cetofenilbutazonei (*Ketazon*, Spofa), care se administrează în injecții profund intramusculare la doza de 1000 mg/24 h. Efectul asupra durerilor se instalează în primele 15 minute de la administrare (44).

Pe durata tratamentului cronic cu medicamente din acest grup se impune respectarea regimului hiposodat și a precauțiunilor de supraveghere hematologică, digestivă și renală.

Indometacina s-a dovedit a fi un medicament deosebit de eficace în tratamentul SA (10). Dozele de 100—150 mg/24 h realizează o reducere a durerilor comparabilă cu cea obținută cu aceeași cantitate de fenilbutazonă.

Scanned with OKEN Scanner

Alte medicamente antiinflamatoare non-steroidiene, care se găsesc într-o continuă proliferare şi diversificare, nu au revoluţionat tratamentul SA. Lista lor poate fi consultată la capitolul tratamentului PR.

De menţionat că, cu toate efectele favorabile imediate ale medicamentelor antiinflamatoare, evoluţia bolii spre anchiloză nu pare să fie influenţată de acest tip de tratament.

Corticoizii îşi pot aduce aportul în tratamentul unor forme de SA, dar efectele lor favorabile sînt departe de a fi de importanţa celor obţinute în PR. Se crede că printre efectele lor binefăcătoare s-ar număra: reducerea durerii şi a inflamaţiei articulare, combaterea contracturii musculare, ameliorarea mobilităţii coloanei vertebrale şi a expansiunii toracice, influenţarea pozitivă a stării generale a bolnavului. Ca regulă generală, corticoizii nu vor fi prescrişi la începutul tratamentului în cazurile de SA, iar perioada lor de administrare va fi restrînsă. Dozele medii uzuale corespund la 7,5—10 mg prednison pe zi. Acest tratament poate fi prelungit în timp la cazurile de SA care evoluează cu iridociclită şi este contraindicat în complicaţiile vasculare, ca şi în amiloidoză. Au fost citate rezultate bune prin administrarea intraarticulară a preparatelor cortizonice, în formele periferice ale SA.

Pornind mai ales de la observaţia că procesul patologic de la nivelul articulaţiilor are în SA un pronunţat caracter proliferativ, aparent independent de inflamaţia membranei sinoviale propriu-zise (16), s-a încercat administrarea curelor cronice cu citostatice în formele intens active ale bolii (46). Metoda nu a întrunit însă adeziunea largă a clinicienilor. Tot cu titlu de experiment s-a aplicat în cazuri izolate, mai ales în cele care au evoluat cu artrite predominant periferice, D-penicilamina (*Cuprenil*, Polfa, *Metalcaptase*, Knoll-Heyl), în cure îndelungate cu rezultate aparent satisfăcătoare şi persistente (51).

Sărurile de aur, antimalaricele de sinteză şi decontracturantele nu şi-au probat acţiunea favorabilă asupra bolii. Ca şi măsuri terapeutice de ocazie se citează: vitaminoterapia, corectarea anemiei, tratamentul insuficienţei cardiace etc.

ROENTGENTERAPIA

Roentgenterapia aplicată pe articulaţiile sacroiliace şi/sau regiunile coloanei afectate de SA s-a dovedit a fi un mijloc terapeutic valoros. Rezultatele cele mai bune se obţin asupra zonelor recent implicate în procesul patologic, ceea ce i-a făcut pe mulţi să recomande procedeul ca şi tratament iniţial cu 600—800 r. în doze fracţionale. GROSS şi RAU (25) recomandă utilizarea cît mai precoce a roentgenterapiei pe întreaga coloană şi articulaţiile sacroiliace, în cîmpuri, în doză de 900 r. pe cîmp, la intervale de 6 săptămîni. Criteriul de focalizare al terapiei este cel clinic şi nu cel radiologic, deoarece de regulă se scurge un interval relativ mare între debutul simptomatic şi modificările care pot fi evidenţiate pe filmele radiologice într-o regiune anumită a coloanei vertebrale. O nouă cură se poate face de regulă după 6 luni, restrîngînd aplicarea numai la regiunile în care simptomatologia recidivează. Se crede în general că pe lîngă efectul simptomatic evident, care permite reducerea dozelor medicamentelor antiinflamatoare şi antialgice, roentgenterapia poate contribui în unele cazuri la întîrzierea evoluţiei procesului spondilitic spre fa-

Scanned with OKEN Scanner

zele avansate cu anchiloză. Cercetări, datorate lui COURT—BROWN și DOLL (14) și CALABRO (9), semnalează implicarea roentgenterapiei în creșterea mortalității prin neoplasme și leucoze la bolnavii cu SA.

Se crede că procesul de osificare în SA ar putea fi împiedicat printr-un tratament zis „antiosteoplastic" cu izotopul Ra_{224} *(Thorium X)* (32). În formele cu afectarea articulațiilor periferice se poate utiliza metoda radiosinoviortezei sau alte metode ale tratamentului local (vezi capitolul tratamentului PR).

MĂSURI ORTOPEDICO-CHIRURGICALE REPARATIVE

Bolnavilor cu SA la care exercițiile posturale nu au reușit să corecteze deformările coloanei vertebrale, li se pot aplica metode ajutătoare ca: plasarea periodică de greutăți (saci cu nisip) pe frunte (bolnavul în decubit dorsal) cu intenția de a corecta cifoza dorsolombară sau purtarea de corsete adecvate (tip Swain sau Taylor). Pentru bolnavii cu cifoză deformantă, accentuată și fixată, se poate aplica osteotomia vertebrală ca și măsură chirurgicală reparativă (37). Artroplastia șoldului este indicată în cazurile cu afectare locală însoțită de dureri care nu cedează la alte mijloace terapeutice sau la care apare o limitare progresivă a mobilității articulare sau fixarea membrului inferior în poziție vicioasă de semiflexie (39).

Alte măsuri terapeutice, cum ar fi masajul, diatermia, defocalizarea, au o indicație discutabilă în SA. În formele stabilizate, cu VSH normală, se poate recurge la curele termale (Herculane, Techirghiol, Felix) și măsuri concomitente de reabilitare funcțională în piscină (53).

BIBLIOGRAFIE

1) BACHMANN, F., HARTL, W., *Complicazioni cardiovascolari nella spondilite anchilozante (morbo di Bechterew)*, Minerva Med., 1976, 67, 3834—3837.

2) BAUDUCEAU, B., DEHAIS, J., BULLIER, R., DAVID-CHAUSSÉ, J., *Intérêt pratique de l'antigène HL-A B_{27} en rhumatologie*, Bordeaux Méd., 1976, 9, 2189—2194.

3) BÉNICHOU, C., SEBAOUN, M., LIEVRE, J. A., *Étude du caryotype et du dermatogyphe en rhumatologie*, Rev. Rhumat., 1968, 35, 509—513.

4) BERTRAMS, J., *HL-A Antigene und Krankheitsempfänglichkeit*, Deutsch. Med. Wschr., 1976, 101, 178—184.

5) BOLAND, E. W., *Ankylosing Spondylitis* in: HOLLANDER, J. L., *Arthritis and Allied Conditions*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1966, 633—655.

6) BREITENFELDER, J., *Die Frühdiagnose des Morbus Bechterew*, Z. Allgemeinmed., 1970, 46, 1055—1057.

7) BREWERTON, D. A., HART, D. F., NICHOLS, A., *Ankylosing spondylitis and HL-A 27*, Lancet, 1973, 1, 904—907.

8) BULKLEY, H. B., ROBERTS, W. C., *Ankylosing Spondylitis and Aortic Insufficiency*, Circulation, 1973, 48, 1014—1027.

9) CALABRO, J. J., *Cancer and Arthritis*, Arthr. & Rheum., 1967, 10, 553—567.

10) CALABRO, J. J., AMANTE, C. M., *Indomethacin in Ankylosing Spondylitis*, Arthr. & Rheum., 1968, 11, 56—64.

11) CALABRO, J. J., *An Appraisal of the Medical and Surgical Management of Ankylosing Spondylitis*, Clin. Orthop., 1968, 60, 125—148.

12) CIOBANU, V., DIMITRIU, C. GH., SUTEANU, S. etc., *Tratamentul medicamentos al reumatismelor inflamatoare*, Discuții la masa rotundă, U.S.S.M. Brașov, 21 septembrie 1974.

Scanned with OKEN Scanner

38) MEUNIER, P., MAIGNAN, E., BEUTEL, H., *Antigène HL-A B_{27} dans la spondylarthrite ankylosante. Différence de fréquence selon l'ethnie,* Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 49—50.

39) MOHIG, W., *Möglichkeiten operativer Terapie bei chronischer Polyarthritis and Spondylarthritis ankylopoetica,* Internist, 1974, 15, 312—321.

40) MÜHLAN, J., STURM, G., *Arthritis ankylopoietica generalista juvenilis,* Dtsch. Ges. Wes., 1977, 32, 1371—1374.

41) NESTOR, R., *Diagnosticul Bolilor Reumatismale,* Editura medicală, Bucureşti, 1972.

42) OGRYZLO, M. A., *Ankylosing Spondylitis* in: HOLLANDER, J. L., MC CARTY, D. J., *Arthritis and Allied Conditions,* Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, 699—723.

43) OLINICI, C. D., BOLOŞIU, H. D., *Incidenţă crescută a anomaliilor cromozomiale într-o familie cu spondilită anchilozantă,* Med. Internă, 1977, 29, 189—192.

44) PERRIGOT, M., *La pelvispondylite rhumatismale et les syndromes apparentés,* Vie Méd., 1976, 57, 3081—3084.

45) PERRY, C. B. W., *Management of Ankylosing Spondylitis,* Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 619—623.

46) PETERSEN, D., FRICKE, R., *Zytostatische Langezithterapie bei der entzündlichen Verlaufsform des Morbus Bechterew,* Z. Orthop., 1969, 108, 74—79.

47) RILEY, M. J., ANSELL, B. M., BYWATERS, E. G. L., *Radiological Manifestations of Ankylosing Spondylitis According to Age at Onset,* Ann. Rheum. Dis., 1971, 30, 138—148.

48) ROBBECCHI, A., BALLABIO, C. B., DANEO, V., *Trattato di Reumatologia,* Minerva Medica, Torino, 1971.

49) ROTES-QUEROL, J., MARSE, J. T., DEL OLMO BRU, A etc., *Une nouvelle spondylarthrite associée, la „spondylarthrite rhumatoide" existe,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 411—418.

50) SANY, J., SERRE, H, SEIGNALET, J., *Antigène HL-A W_{27} et pelvispondylites rhumatismales atypique,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 97—103.

51) SCHARF, Y., NAHIR, M., *Penicillamine in Ankylosing Spondylitis,* Abstr. Arthr. & Rheum., 1976, 19, 122.

52) STECHER, R. M., *L'hérédité dans les maladies rhumatismales,* Acta Rheum. Geigy, 1957, 12, 9—74.

53) SUTEANU, S., *Cum tratăm reumatismele inflamatoare,* Editura medicală, Bucureşti, 1970.

54) VERHAEGHE, A., LESAGE, R., DELCAMBRE, B., GOSSELIN, B., *Spondylodiscites chroniques au cours de la polyarthrite rhumatoide,* Rev. Rhumat., 1969, 36, 124—130.

55) WÜRSTEN, D., *Unspezifische Spondylitiden,* Schw. Rundschau Med., 1971, 60, 1430—1442.

56) * * *, *Primer on the Rheumatic Diseases,* J.A.M.A., 1964, 190, 425—432.

2.2. ARTRITA PSORIAZICĂ

ISTORIC, NOMENCLATURĂ CADRU NOZOLOGIC

Asocierea unei artropatii inflamatoare cu leziuni tegumentare caracteristice psoriazisului vulgar a fost semnalată pentru prima dată în anul 1822 de către D'ALIBERT şi descrisă amănunţit de BOURDILLON în anul 1888. Interpretată multă vreme ca şi o asociaţie fortuită, suferinţa comună articulară şi cutanată în cadrul pso-

riazisului, a fost considerată ca o formă a PR seronegative, pentru ca recent să-şi revendice independenţa nozologică sub numele de artrită psoriazică (AP), în literatura anglo-saxonă, şi de reumatism psoriazic, în cea franceză.

Numeroase alte denumiri au fost atribuite asociaţiei dintre poliartrita de tip „reumatoid" şi psoriazis: *psoriasis arthropathica, psoriasis arthritica,* poliartrită cu psoriazis etc., etichetînd de multe ori cazuri coincidentale, fără nici o corelaţie patogenetică. Prevalenţa adevăratei AP nu depăşeşte probabil 5% din cazurile de psoriazis vulgar (15).

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia AP se suprapune celei a psoriazisului vulgar, care poate fi considerat ca şi boala dermatologică cea mai intens studiată sub aspect clinic, morfologic şi biologic. Dintre numeroasele ipoteze avansate, singurele unanim admise sînt cea ereditară şi metabolică.

IPOTEZA GENETICĂ

Agregarea familială şi concordanţa gemenilor monozigoţi pentru psoriazis a fost demonstrată convingător de către HERBA şi KUZNITZY încă din secolul trecut. Studiile pe serii largi de bolnavi, extinse la rudele de sînge, nu au putut clarifica modul de transmitere al genei. Politopia tabloului clinic, ca şi proporţia egală a suferinţei între bărbaţi şi femei, sugerează mecanismele de tipul eredităţii multifactoriale. După unii autori, mecanismul transmiterii ereditare ar fi de tipul autosom recesiv cu o penetranţă variabilă de aproximativ 80% (3).

Antigenul HLA W_{27} este prezent la o proporţie însemnată din bolnavii cu AP, îndeosebi la aceia cu interesarea scheletului axial (spondilită psoriazică) (21, 22). S-a presupus că acesta ar putea fi identificat ca şi *marker* al unor gene care determină răspunsul imun aberant şi/sau anomaliile metabolice implicate, alături de factori endogeni sau exogeni, în producerea mai multor boli cum ar fi SA, SR şi AP (14) *(vezi Fig. 22).*

IPOTEZA METABOLICĂ

Studii biochimice şi histoenzimologice (11) au demonstrat că bolnavii cu psoriazis prezintă cel puţin două modificări implicate în patogeneza bolii: scăderea dehidroepiandrosteronului (D.H.E.A.) şi creşterea activităţii 17-betadihidroxisteroiddehidrogenazei. Carenţa D.H.E.A. antrenează o creştere a activităţii glocozo-6-fosfatdehidrogenazei care are ca urmare o exacerbare a ciclului pentozic cu formare excesivă de N.A.D.P.H. Această „cascadă metabolică" permite numeroase biosinteze care înseamnă exces de precursori ai acizilor nucleici, a căror sinteză crescută se exprimă clinic în tendinţa la proliferări la nivelul tegumentului, cartilajului articular şi membranei sinoviale. Cercetările electronomicroscopice au arătat că realizarea manifestărilor psoriazisului ţine de aşanumita „reacţie mezenchimală nespecifică". Constatările în legătură cu eliminarea în exces a mucopolizaharidelor, hidroxiprolinei şi a proteinelor colagene şi hiperuricemia frecven-

Scanned with OKEN Scanner

tă la psoriazici sînt în acord cu ipoteza metabolică.

NAMEY şi ROSENTHAL (16) au arătat că bolnavii cu AP fixează în mod caracteristic izotopul Tc_{99} difosfat atît în articulaţiile afectate, cît şi în ţesuturile periarticulare, ceea ce ar indica afinitatea acestuia faţă de colagenul imatur. Se sugerează că psoriazisul ar putea fi considerat ca o boală generală a ţesutului conjunctiv cu manifestări predominant cutanate şi articulare.

Studiile unor loturi largi de bolnavi cu psoriazis arată că există diferite circumstanţe endo — sau exogene susceptibile de a favoriza exprimarea fenotipică a tarei genetice. Printre acestea se numără: tulburările endocrine (graviditatea), factorii climatici şi actinici, infecţiile, utilizarea de diferite substanţe medicamentoase, dietele sclerogene etc.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

De cele mai multe ori leziunile articulare din AP nu pot fi deosebite de cele ale PR asociată cu psoriazis. Se notează ca un tip particular de afectare articulară, după unii autori veritabila AP, forma destructivă de artrită cu manifestări degenerative secundare localizată la nivelul articulaţiilor distale interfalangiene şi însoţită de psoriazis unghial (9).

În primele săptămîni de evoluţie a bolii, membrana sinovială se prezintă macroscopic sub aspectul unui ţesut de granulaţie palid şi edematos, cu tendinţă de depăşire şi erodare a marginilor articulare, fără formare de panus. În stadiile avansate, articulaţia este complet distrusă, cu extremităţile articulare ale oaselor în formă de măciucă, îmbrăcate într-un ţesut fibros. Examenul microscopic al membranei sinoviale indică un tablou histologic de sinovită viloasă (de tip „reumatoid") cu tendinţă la leziuni de natură fibroasă (19).

TABLOU CLINIC ŞI EVOLUŢIE

Artropatia reprezintă manifestarea tipică a modificărilor mezenchimale din psoriazis şi apare cu o frecvenţă diferit apreciată între 1—15% (23), prezentîndu-se uneori, ca şi manifestările cutanate, cu o agregare familială evidentă. Din punctul de vedere al cronologiei, dermatoza precede artropatia, deşi nu sînt excluse debuturile simultane şi nici cazurile de psoriazis artropatic care evoluează un timp *sine psoriasi* (16% din bolnavi) (29).

Debutul bolii se situează de obicei în jurul vîrstei de 40 de ani şi se manifestă cel mai frecvent sub forma unei oligoartrite, acută sau subacută, a articulaţiilor mari (genunchi, cot, umăr, coxofemurale) sau a micilor articulaţii ale mîinilor. În mod cu totul excepţional au fost semnalate debuturi poliarticulare, aşa-numitele forme „pseudoreumatice" ale AP. Bolnavii se plîng de dureri articulare de intensitate mare, mialgii şi uneori de dureri lombare sau taloniere. La examenul obiectiv se constată sensibilitate la presiune, tumefiere locală (prin îngroşarea membranei sinoviale), căldură locală şi mai rar modificări cutanate de tipul eritemului palmar sau miotendinită fibroasă. Simptomele generale, ca astenia sau subfebrilităţile, acompaniază uneori sinovita.

După primul puseu de AP, boala evoluează diferit realizînd prinderea succesivă și a altor articulații după o topografie și cronologie extrem de capricioase. COSTE (3) semnalează asimetria lezională și evoluția în accese absolut neregulate în ceea ce privește timpul, extinderea și gravitatea AP.

Stadiile evoluate ale AP realizează de obicei două forme clinice diferite: una care evoluează predominant cu prinderea articulațiilor periferice, asemănătoare PR, și alta cu afectarea coloanei vertebrale, imitînd pînă la un punct SA (20).

Forma pseudoreumatoidă a AP (78—80% din cazuri) interesează cu predilecție articulațiile DIF (50% din cazuri), localizarea fiind extrem de evocatoare, mai ales că leziunile unghiale tipice („unghii înțepate") *(Fig. 26)* sînt prezente concomitent la 80—90% din cazuri, spre deosebire de psoriazisul fără artropatie unde ating proporția de maximum 15% (28). Obiectiv, aspectul este al unei artrite subacute care evoluează în timp spre deformări (deviație cubitală), ankiloză, dislocări și resorbție osoasă, și realizează, în formele extreme, așa-numita *arthritis mutilans* cu aspectul general descris de VIDAL ca *main en lorgnette de théatre.*

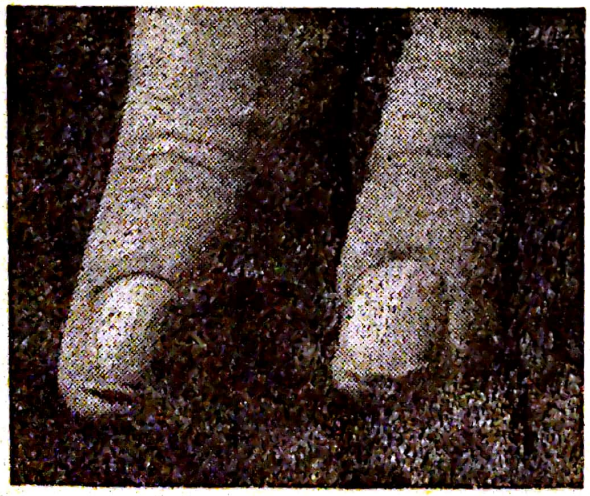


Fig. 26 Artrită psoriazică incipientă cu modificări caracteristice de onichoză psoriazică (aspect de „unghii înțepate")

La realizarea invalidităților din AP contribuie în bună măsură deficitul muscular și chiar amiotrofia paraartropatică sau generalizată, semnalată printre alții și de RECORDIER și colab. (18).

Interesarea concomitentă a articulațiilor mari periferice se ilustrează printr-o artrită subacută asimetrică în evoluție spre rigiditate fibroasă și ankiloză completă.

Forma spondilitică a AP (20% din cazuri) evoluează de la bun început cu dureri lombare, cu iradiere tronculară sau radiculară, calcaneită inflamatoare și irită. Localizările cervicale sînt frecvent întîlnite în AP. De remarcat tendința acestei forme de a afecta, spre deosebire de dermatoza psoriazică sau AP cu localizări periferice, predominant sexul masculin în proporție de 5 : 1 (24). Pe baza prevalenței masculine nete și a frecventei asocieri cu antigenul HLA W_{27} (care nu a fost observată atît de des în formele exclusiv periferice ale AP), METZGER și colab. (14) neagă existența unei veritabile spondilite psoriazice interpretînd astfel de cazuri ca și coincidențe întîmplătoare de AP și SA.

Nu există întotdeauna un paralelism între severitatea sau aspectul evolutiv al leziunilor cutanate și articulare determinate de psoriazis. Totuși, s-au citat cazuri de agravare și remisiune concomitentă a tabloului clinic cutanat și articular. Ca regulă generală se admite că apariția AP agravează tabloul dermatologic (11).

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

Absența frecventă a FR în serul și lichidul sinovial al bolnavilor cu AP (12) situează boala în grupul destul de eterogen al reumatismelor inflamatoare cronice seronegative. Cazurile de excepție, ca și cele în care HOLLANDER și colab. (10) au semnalat ragocite conținînd în incluziuni complexe imune de FR-IgG, reprezintă probabil forme de PR seropozitivă asociată cu psoriazis.

Alte probe de laborator (VSH, proteinogramă, testele de labilitate serică, proteinele de fază acută) se comportă ca și în PR, traducînd intensitatea și evoluția procesului inflamator. Formele severe sînt însoțite de anemie feriprivă. Complementul seric este crescut (6).

O proporție variabilă (20—43%) dintre bolnavii cu psoriazis, cu sau fără artrită, evoluează cu hiperuricemie secundară moderată datorată creșterii formării nucleoproteinelor în cursul proliferării anormale a celulelor epidermei.

Tabloul citologic al lichidului sinovial nu prezintă aici o diferență caracteristică față de PR.

SEMNE RADIOLOGICE

Din punct de vedere radiologic artrita interfalangiană distală, realizată de AP, este erozivă. Coexistența pe același film a imaginilor de osteoliză și a anchilozelor interfalangiene este considerată de FOURNIÉ (7) ca și un semn aproape patognomonic *(Fig. 27)*. Din nefericire, acest aspect este întîlnit într-un număr relativ mic din cazuri.

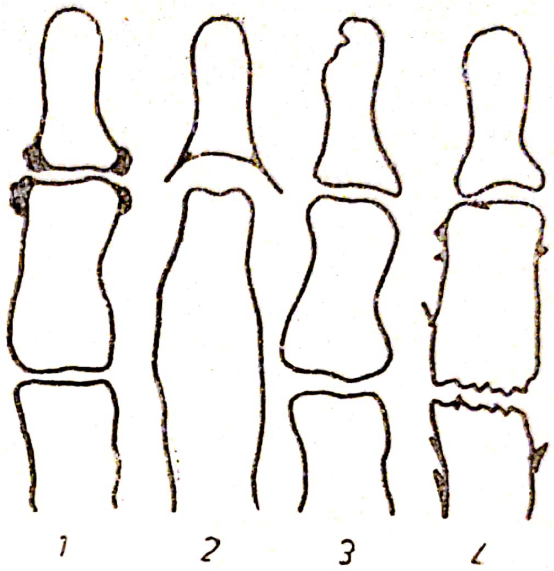


Fig. 27 Reprezentare schematică a semnelor radiologice din artrita psoriazică. 1)—osteofite rotunjite în vecinătatea articulației distale interfalangiene, 2)—artrită mutilantă, 3)—lipsă de substanță la nivelul tuberozității unghiale, 4)—exostoze periostale

Multe din formele atipice din punct de vedere clinic și radiologic se traduc printr-o sacroileită discretă, de multe ori unilaterală sau asimetrică, asimptomatică, sindesmofitoză lombară, cu calcifiere paravertebrală sau printr-o artrită anchilozantă cervicală posterioară înalt situată (C_2—C_3).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al AP poate întîmpina dificultăți datorită polimorfismului clinic al bolii. Elementele pe care se bazează recunoașterea AP pot fi sintetizate astfel: a) poliartropatie de tip inflamator cu caracter asimetric și tendință la interesarea articulațiilor DIF b) leziuni cutanate tipice sau atipice de psoriazis, evidente sau ascunse, care au pre-

cedat sau sînt concomitente cu debutul articular, c) prezența calcaneitei inflamatoare și afectarea relativ frecventă a articulațiilor sacroiliace și ale coloanei vertebrale, d) absența nodulilor subcutanați, e) seronegativitate, f) coexistența semnelor radiologice de osteoliză și anchiloză osoasă.

Avînd în vedere posibilitatea ca debutul articular să preceadă erupția cutanată, cazurile suspecte trebuie supravegheate în timp făcîndu-se un bilanț dermatologic la fiecare examinare. Psoriazisul clasic, cu binecunoscuta localizare la nivelul coatelor, genunchilor și toracelui, poate fi recunoscut cu ușurință. Cu totul alta este situația formelor ascunse (pielea păroasă a capului, regiunea retroauriculară, ombilicul, plicile genitale) sau a formelor atipice (onichoza psoriazică și eritrodermia psoriazică, psoriazisul pustulos, inversat etc.) (8). În aceste cazuri colaborarea specialistului dermatolog se impune ca o necesitate.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Coincidența fortuită a leziunilor cutanate caracteristice psoriazisului cu un sindrom articular inflamator nu este rară. Această situație, ca și posibilitatea apariției erupției la un anumit interval după debutul reumatologic, îngreunează, alături de polimorfismul bolii, diagnosticul AP. (25).

AP trebuie în primul rînd diferențiată de PR. Această problemă are mai degrabă un caracter doctrinar decît unul practic, cu toate că o anumită prudență terapeutică este recomandată în cazul AP, mai ales în ceea ce privește corticoterapia. Spre deosebire de PR „cu psoriazis", veritabila AP se caracterizează prin tendința acropatică și asimetrică a leziunilor articulare, seronegativitate, afectare vertebrală, lipsa nodulilor subcutanați și de obicei o tendință evolutivă mai lentă, cu perioade lungi de remisiune.

Datorită seronegativității comune, AP cu interesare sacroiliacă și/sau vertebrală, se diferențiază greu de SA. Totuși SA nu afectează articulațiile distale interfalangiene și evoluează fără leziuni cutanate. Situația este similară pentru toate suferințele încadrate pentru circumstanță în grupul „reumatismelor inflamatoare seronegative" cu posibilă interesare a scheletului axial, cum ar fi: SR, artrita din rectocolita hemoragică sau boala lui Crohn. De remarcat că au fost descrise forme clinice de așa-zisă trecere între SR și „reumatismul psoriazic" (4).

Există forme pseudogutoase ale AP realizate de debutul monoarticular acut, cu febră și afectarea inflamatoare a articulației interfalangiene a halucelui pînă la realizarea aspectului clasic descris de WIESSENBACH de *doigt en saucisse*. Oscilațiile diagnostice inițiale, întărite și de posibilitatea evoluției psoriazisului cu un grad moderat de hiperuricemie, se clarifică prin observația atentă a evoluției cazului.

În afară de gută și AP, artroza degetelor cu noduli Heberden este boala care evoluează cu afectarea predilectă a articulațiilor distale interfalangiene. Diagnosticul este orientat de caracterul neinflamator al modificărilor articulare, al căror aspect este destul de sugestiv, și de lipsa fenomenelor clinice și biologice generale.

Formele rare „mumifiante" ale AP trebuie diferențiate de sclerodermie.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Obiectivele şi mijloacele tratamentului AP sînt în mare parte asemănătoare cu ale PR. Majoritatea autorilor sînt de părere că fazele iniţiale ale bolii pot fi influenţate printr-un tratament energic al psoriazisului cutanat, direcţie în care colaborarea cu dermatologul este absolut necesară (aplicaţii locale cu crisarobină, dihidroxiantranol, gudron de cărbune, iradiere cu ultraviolete, tratament general cu vitamine A şi D_2, tranchilizante) (1). RUFFIÉ şi FOURNIÉR (20) insistă asupra efectului conjugat al curei heliomarine (talazoterapie cu efect sedativ, iradiere naturală cu ultraviolete), care permite în acelaşi timp şi o reeducare a articulaţiilor afectate.

ANTIINFLAMATOARELE

Cazurile recente de AP beneficiază de tratamentul cu antiinflamatoarele nonsteroidiene care sînt lipsite de efecte secundare cutanate. Acidul acetilsalicilic este de obicei suficient pentru obţinerea unei remisiuni a artritei şi numai în puseurile evolutive mai severe se indică recurgerea la fenilbutazonă sau indometacină.

CORTICOTERAPIA

Administrarea pe cale generală a preparatelor cortizonice sau a ACTH-ului ar trebui evitată în AP, indiferent dacă este prescrisă în scop dermatologic sau reumatologic (17). Triamcinolonul (*Kenalog*, Squibb) pare să fie preparatul preferat în tratamentul AP, dar aplicarea lui va fi limitată la acei bolnavi la care psoriazisul, artrita, sau ambele manifestări, sînt destul de severe şi de rezistente pentru a justifica riscul calculat şi costul ridicat al curei de durată. Valoarea unei astfel de atitudini este discutabilă în lumina observaţiilor care indică reaprinderi sub tratament continuu cu cortizonice şi cazuri de eritrodermie fatală după ACTH.

Administrarea intraarticulară a suspensiilor cristaline poate fi considerată echivalentul aplicaţiilor locale asupra leziunilor cutanate de psoriazis şi exercită o acţiune locală antiinflamatoare notabilă. Tratamentul este rezervat formelor mono- sau oligoarticulare de AP. Avînd în vedere riscul difuziunii extraarticulare, ar fi indicat ca injectarea să se facă la intervale de aproximativ 3—4 săptămîni.

CHRISOTERAPIA

Sărurile de aur au un efect mai redus asupra AP decît în PR şi există un risc crescut pentru dezvoltarea leziunilor toxice cutanate. Indicaţia principală o reprezintă formele recente, poliarticulare de AP. Prevenirea unor eventuale efecte secundare ale chrisoterapiei poate fi făcută prin adoptarea unei scheme posologice cu administrare de doze mici şi distanţate în condiţiile unei supravegheri atente a tegumentelor şi mucoaselor. Se recomandă 0,025 g aurotioglucoză (*Solganal*, Schering) 4 doze la 7 zile interval, apoi 0,050 g pînă la 1 g, pentru o cură, care de regulă nu se repetă (7).

Scanned with OKEN Scanner

ANTIMITOTICELE

Tratamentul antiproliferativ a intrat mai recent în arsenalul medicamentos destinat AP şi are avantajul de a influenţa simultan leziunile cutanate şi articulare ale psoriazisului (2).

Ametopterina (*Methotrexat*, Lederle) este rezervată numai formelor extrem de severe ale AP. Tratamentul începe în staţionar cu doza de 25 mg administrată o dată la 7 zile (calea orală este preferată) pînă la ameliorarea fenomenelor clinice şi scăderea VSH, după care se trece la cura de întreţinere cu doza de 2,5—5 mg, la 15 zile interval, în condiţii de ambulator.

Azathioprina (*Imuran*, *Imurel*, Burroughs-Wellcome) în doze de 100—200 mg şi chiar 300 mg/24 h timp de 6 luni dă rezultate pozitive la aproximativ 2/3 dintre bolnavi (5).

Recent LEVINE şi PAULUS (13) indică cu predilecţie, în tratamentul AP, azaribina, o substanţă din grupul antipirimidinicelor lipsită de efecte toxice majore asupra ficatului, pielii şi fanerelor. Aplicarea dozelor de 100—400 mg/kg/24 h, timp de mai multe luni, a fost urmată de ameliorări semnificative şi chiar de remisiuni complete ale artritei (86%, respectiv 25% din cazuri), paralel cu influenţarea favorabilă a leziunilor cutanate la bolnavi rezistenţi la alte tipuri de tratament. Rezultate similare se pot obţine şi cu ajutorul acidului micofenolic (26).

Administrarea intraarticulară cu scop de sinoviorteză a agenţilor alchilanţi de tipul trietilentiofosfortriamidei (*Girostan*, Terapia, *Thio-Tepa*, Lederle) are o bună justificare terapeutică.

Tratamentul cu medicamente din acest grup impune exigenţele de supraveghere medicală, binecunoscute. Urmărirea la intervale de timp rezonabile a tabloului hematologic poate surprinde din timp eventuale efecte secundare ale tratamentului, care poate fi întrerupt fără nici un fel de risc de *rebound* cutanat sau articular, ceea ce constituie evident o superioritate faţă de corticoterapie.

ALTE MIJLOACE TERAPEUTICE

Antimalaricele de sinteză sînt contraindicate în AP din cauza tendinţei de a promova exfolierea cutanată şi din cauza posibiliei lor intervenţii în ciclul pentozic (3).

Sinovectomia chirurgicală (radiocarpiană şi metacarpofalangiană) începe să fie din ce în ce mai mult aplicată ca şi un mijloc eficace de oprire a progresiunii bolii spre formele mutilante ale stadiilor avansate, care aparţin chirurgiei şi ortopediei reparative. Ca şi în cazul sinovectomiei precoce aplicată în PR, în afara acţiunii locale indubitabile, se remarcă o tendinţă de ameliorare generală şi la distanţă a AP (27).

O schemă practică a tratamentului pentru AP ar fi următoarea:

- Forme recente oligo- sau poliarticulare: antiinflamatoare nonsteroidiene (acidul acetilsalicilic, iar în puseurile acute de obicei fenilbutazonă sau indometacină) şi săruri de aur, combinate cu administrarea intraarticulară de corticoizi, asociaţi sau nu cu agenţi alkilanţi,
- Forme active severe şi extinse: ametopterină, azaribină sau triamcinolon cu prudenţă,
- Forme avansate, mutilante: mijloace complexe de reeducare motoare şi corecţie ortopedico-chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1) BELAICH, S., *Traitement du psoriasis*, Gaz. Méd. France, 1973, 80, 2053—2057.

2) BLACK, R. L., O'BRIEN, W. M., VANSCOTT, E. M. etc., *Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis: Double Blind Study of 21 Patients*, J.A.M.A., 1964, 189, 743—751.

3) COSTE, F., *Psoriasis Arthritis* in: SCHOEN, R., BÖNI, A., MIEHLKE, K., *Klinik der Rheumatischen Erkrankungen*, Springer Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 1971, 240—254.

4) DRYLL, A., KHAN, M. F., SOLNICA, J. etc., *Les formes de pasage entre l'oculo-uréthro-synovite de Fiessinger-Leroy-Reiter et le rhumatisme psoriasique*, Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 499—515.

5) DU VIVIER, A., MUNRO, D. D., VERBOV, J., *Treatment of Psoriasis with Azathioprine*, Brit. Med. J., 1974, 1, 49—51.

6) FEHR, K., BÖNI, A., *Die Psoriasis-Arthritis*, Schw. Rundsch. Med., 1971, 60, 1322—1329.

7) FOURNIÉ, A., *Rhumatisme psoriasique*, Rhumatol., 1968, 20, 329—334.

8) FRANCESCHINI, P., *Le psoriasis*, Rev. Méd., 1976, 17, 549—555.

9) GIBSON, H. J., *Special Pathology of the Rheumatic Diseases* in: COPEMAN, W. S. C. *Textbook of the Rheumatic Diseases*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1964, 644—676.

10) HOLLANDER, J. L., MC CARTY, D. J., ASTORGA, G. A., MURILLO, C. E., *Studies on the Pathogenesis of Rheumatoid Joint Inflammation. The „RA-Cell" and a Working Hypothesis*, Ann. Int. Med., 1965, 62, 271—280.

11) HOLZMANN, H., MORSCHES, B., HOEDE, N., *Aetiopathogenese der Psoriasis Krankheit. Organmanifestationen der Psorisis Krankheit*, Med. Welt, 1973, 24, 429—434, 523—527.

12) LASSUS, A., MUSTAKKALLIO, K. K., LAINE, V., WAGNER, O., *The Lack of Rheumatoid Factor in Psoriatic Arthritis*, Acta Rheum. Scand., 1964, 10, 69—73.

13) LEVINE S., PAULUS, H. E., *Treatment of Psoriatic Arthritis with Azaribine*, Arthr. & Rheum., 1976, 19, 21—28.

14) METZGER, A. I., MORRIS, R. I., BLUESTONE, R., TERASAKI, P. I., *HL-A W_{27} in Psoriatic Arthropathy*, Arthr. & Rheum., 1975, 18, 111—115.

15) MOLL, J. M. H., WRIGHT, V., *Psoriatic Arthritis*, Semin. Arthr. & Rheum,. 1973, 3, 55—78.

16) NAMEY, T. C., ROSENTHAL, L., *Periarticular Uptake of 99 Techentium Diphosphate in Psoriatics. Correlation with Cutaneous Activity*, Arthr. & Rheum., 1976, 19, 607—612.

17) ORMEA, F., *Terapia della psoriasi*, Minerva Med., 1976, 67, 3565—3572.

18) RECORDIER, A. M., SERRATRICE, G., ROUX, H. etc., *Les atteints musculaires au cours du psoriasis arthropatique*, Rev. Rhumat., 1969, 36, 91—104.

19) RIPAULT, J., BENOIST, M., BLOCH-MICHEL, H., *L'histopathologie synoviale en pathologie articulaire*, Presse Méd., 1967, 75, 2779—2784.

20) RUFFIÉ, R., FOURNIER, A., *Rhumatisme psoriasique*, Méd. Hyg., 1970, 28, 654—656.

21) SANY, J., SEIGNALET, J., GULHOU, J. J., SERRE, H., *HL-A et rhumatisme psoriasique*, Rev. Rhumat., 1975, 42, 451—460.

22) SCHOEFINIUS, H. H., BRAUN-FALCO, O., SCHOLZ, S. etc., *Histiokompatibilitätsantigene (HL-A) bei Psoriasis*, Deutsch. Med. Wschr., 1974, 99, 440—444.

23) SÖNNICHSEN, N., *Zur Pathogenese und nosologischen Stellung der Psoriasis arthropathica*, Hautarzt, 1971, 22, 222—228.

24) THEISS, B., BÖNI, A., WAGENHAUSER, F. etc., *Psoriasis Spondylarthritis*, Z. Rheumaforschg., 1969, 28, 93—117.

25) THEISS, B., *Zur Differentialdiagnose der Gelenkerkrankungen bei Psoriati-*

Scanned with OKEN Scanner

kern, Deutsch. Med. Wschr., 1971, 96, 300—303.

26) VANSCOTT, E. J., *Therapy of Psoriasis in 1975*, J.A.M.A., 1976, 235, 197—198.

27) WESSINGHAGE, D., BIERTHER, M., DENK, R., STREIT, W., *Die Psoriasis-Arthritis und ihre operative Behandlung*, Deutsch. Med. Wschr., 1972, 97, 1931—1935.

28) WRIGHT, V., *Psoriasis and Arthritis*, Ann. Rheum. Dis., 1956, 15, 348—356.

29) * * *, *Psoriatic Arthritis: to Lump or to Split?* Brit. Med. J., 1976, 2, 491—492.

2.3. „REUMATISMUL CRONIC FIBROS" DE TIP JACCOUD

ISTORIC, CADRU NOZOLOGIC, NOMENCLATURĂ

În anul 1867, JACCOUD descrie pentru prima dată în detaliu apariţia unei artropatii cronice în urma puseurilor acute repetate şi severe de RAA, la un bolnav în vîrstă de 29 de ani cu dublă leziune valvulară aortică. Suferinţa articulară cronică după RAA a fost numită artrită (de tip) Jaccoud, sindrom Jaccoud sau „reumatism cronic fibros" (RCF) şi nu este considerată astăzi ca şi o entitate distinctă în cadrul reumatismelor inflamatoare, ci mai degrabă o formă evolutivă rară a RAA (9). Revista literaturii pînă în anul 1973 citează numai 13 cazuri bine documentate (5).

În ciuda rarităţii sale, această suferinţă articulară insolită aduce în discuţie o problemă de ordin doctrinar, aceea a relaţiei care există între artrita cronică şi afectarea cardiacă (îndeosebi valvulară). După BYWATERS (2) aceasta trebuie înţeleasă luînd în considerare, în afara asociaţiilor fortuite, următoarele posibilităţi: a) RCF, b) PR cu afectarea prin granulom reumatoid a valvulelor şi c) SA cu insuficienţă aortică. În lumina acestei interpretări, valvulopatia nu mai poate fi considerată ca şi un argument în favoarea existenţei aşa-numitelor „forme secundare" de PR sau PCE.

PATOGENIE

Patogenia RCF este neclară. Nu există nici un studiu secvenţial al modificărilor care apar în cursul istoriei naturale a suferinţei, din cauza imposibilităţii stabilirii diagnosticului în formele precoce ale evoluţiei.

O ipoteză formulată încă de către JACCOUD tinde să incrimineze în realizarea deformărilor articulare caracteristice apariţia unor modificări ale aponevrozei palmare, similare celor din contractura Dupuytren, realizate poate ca urmare a evoluţiei nodulilor reumatismali localizaţi la acest nivel. ZVAIFLER (7) şi BEAUSANG şi colab. (1) sugerează că procesul patologic este localizat la nivelul capsulei. Distensia acesteia ar permite tendoanelor extensorilor degete-

Scanned with OKEN Scanner

lor să alunece lateral faţă de articulaţiile MCF şi să realizeze devierea cubitală a degetelor, care, în timp, se permanentizează prin procese de fibroză capsulară şi remodelarea mecanică a suprafeţelor articulare.

Cîteva din cazurile citate în literatura recentă fac excepţie de la descrierea clasică a lui JACCOUD în sensul că modificările articulare s-au instalat în timp la bolnavi cu forme de RAA cu artropatie minoră sau inaparentă (4). Acestea sugerează că tipul de reactivitate a individului ar avea un rol în realizarea RCF şi nu este exclus ca suferinţa să fie în realitate o rară coincidenţă în care RAA ar modifica evoluţia manifestărilor articulare de PR (5).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

RCF se caracterizează printr-o fibroză periarticulară (capsulară) fără elemente microscopice caracteristice. Membrana sinovială şi cartilajul articular sînt de aspect normal.

TABLOUL CLINIC

RCF se instalează lent, progresiv, fără dureri, la un anumit interval de timp după puseuri acute, de obicei repetate şi severe, de RAA cu cardiopatie valvulară constituită. Evoluţia spre RCF este sugerată de tendinţa artropatiei din RAA de a nu se remite complet după puseul acut şi/sau de afectarea subclinică a articulaţiilor mici ale membrelor.

La examenul obiectiv se constată o flexie cu deviere cubitală marcată a degetelor mîinilor de la nivelul articulaţiilor MCF şi hiperextensia articulaţiilor interfalangiene proximale ale degetelor 2, 3, 4 şi 5 (3). Deformările caracteristice ale RCF sînt simetrice şi se datorează unor subluxaţii, la început reductibile pasiv, care devin „fixate" în stadiile avansate ale evoluţiei. Simptomatologia subiectivă este moderată, iar capacitatea funcţională se păstrează aproape nealterată timp îndelungat. Articulaţiile mari ale membrelor sînt indemne. În unele cazuri s-au citat modificări similare la nivelul picioarelor, în special *halux valgus* nedureros şi reductibil.

DATE DE LABORATOR

RCF se caracterizează printr-un tablou biologic normal în ceea ce priveşte VSH, leucohemograma, FR, anticorpii antinucleari, proteinograma şi nivelul seric al acidului uric. Prezenţa unor modificări biologice întîlnite, spre exemplu, în cazurile lui RUDERMAN şi ABRUZZO (6) sau al lui LEVIN (4), care au evoluat cu prezenţa nodulilor subcutanaţi, respectiv psoriazis, confirmă de fapt că RCF corespunde mai bine noţiunii de sindrom, putînd fi întîlnit cu manifestările sale articulare caracteristice, în etapele evolutive avansate ale PR, LED şi poate ale altor reumatisme inflamatoare.

SEMNE RADIOLOGICE

Examenul radiologic în RCF confirmă şi documentează existenţa deformărilor şi subluxaţiilor caracteris-

tice, fără ca să se poată pune în evidenţă modificări primare ale cartilajului şi osului adiacent. Modificarea radiologică cea mai obişnuită, aproape patognomonică, este aşa-numita „deformare în cîrlig" a extremităţii distale a metacarpienelor în dreptul suprafeţei radiopalmare. Modificarea se datorează remodelării extremităţilor osoase ca urmare a distribuirii anormale a solicitărilor în articulaţiile MCF (5). Discreta scleroză osoasă subcondrală observată în cîteva cazuri, este probabil consecinţa aceluiaşi fenomen.

DIAGNOSTIC

Luînd ca bază criteriile lui BYWATERS (2), MURPHY şi STAPLE (5) consideră, pe baza unei revizii critice a literaturii, că modificările din *tabelul nr. 11* îndreptăţesc diagnosticul pozitiv de RCF.

Tabelul nr. 11

Criteriile de identificare ale RCF tip Jaccoud

Anamnestic: — Poliartrită migratoare — Puseuri repetate de RAA* — Simptome minime reziduale după puseul de RAA — Instalarea insidioasă şi nedureroasă a deformărilor articulare
Clinic: — Valvulopatie moderată sau severă — Deformări articulare caracteristice**: — devierea cubitală a degetelor din articulaţiile MCF — deformarea în flexie şi/sau subluxaţie a articulaţiilor MCF — hiperextensia articulaţiilor PIF — Reductibilitatea deformărilor, care în fazele avansate devin fixe — Capacitatea funcţională bună a mîinii şi simptomatologie locală de intensitate minimă
Radiologic: — Deformări documentate — Lipsa eroziunilor şi modificări degenerative minore în raport cu severitatea deformărilor — Deformarea „în cîrlig" a suprafeţei radiopalmare a capetelor metacarpienelor.
Biologic: — VSH normală — Lipsa factorului reumatoid

* Nu în mod necesar severe
** Cu caracter simetric

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

PR cu leziune cardiacă prin granulom reumatoid intervine în diagnosticul diferențial al RCF. Boala se manifestă prin deformări simetrice, în special ale articulațiilor mici, dar artropatia are un caracter inflamator, este mai răspîndită și este însoțită de manifestări biologice evocatoare: VSH accelerată, prezența FR și anemie. De remarcat că valvulopatia reumatoidă este de cele mai multe ori o constatare a examenului obiectiv și rareori incomodează pacientul printr-o simptomatologie evidentă (8).

În SA cu insuficiență aortică nu se întîlnesc modificări la nivelul articulațiilor mici ale mîinilor, forma periferică a SA afectînd cu predilecție articulațiile mari.

Coexistența unei sechele valvulare după RAA (activă sau inactivă) cu artroza digitală (nodulii Heberden sau Bouchard) poate fi deosebită de RCF pe baza criteriului clinic (articulații dureroase, crepitații, ireductibilitatea deformărilor) și radiologic (destrucție osoasă și osteofitoză marginală).

TRATAMENT

Tratamentul medical în RCF se adresează mai degrabă suferinței cardiace decît modificărilor articulare, care, după cum s-a văzut, sînt compatibile timp îndelungat cu o capacitate funcțională bună. Formele cu deformări avansate și fixate pot beneficia de tratamentul ortopedico-chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1) BEAUSANG, E., BARNETT, E. V., GOLDSTEIN, S., *Jaccoud's Arthritis*, Ann. Rheum. Dis., 1967, 26, 239—245.
2) BYWATERS, E. G. L., *Relation between Heart and Joint Diseases Including Rheumatoid Heart Disease and Chronic Post-Rheumatic Arthritis (Type Jaccoud)*, Brit. Heart J., 1950, 12, 101—131.
3) GRAHAME, R., MITCHELL, A. B. S., SCOTT, J. T., *Chronic Post-Rheumatic Fever Arthropathy (Jaccoud's)*, Ann. Rheum. Dis., 1970, 29, 622—625.
4) LEVIN, E. B., *Case Report: Jaccoud's Arthritis*, Calif. Med., 1970, 112, 19—22.
5) MURPHY, W. A., STAPLE, T. W., *Jaccoud's Arthropathy Reviewed*, Amer. J. Roentgenol., 1973, 118, 300—307.
6) RUDERMAN, J. E., ABRUZZO, J. L., *Chronic Post-Rheumatic Fever Arthritis (Jaccoud's). Report of A Case with Subcutaneuos Nodules*, Arthr. & Rheum., 1966, 9, 640—647.
7) ZVAIFLER, N. J., *Chronic Post-Rheumatic Fever (Jaccoud's) Arthritis*, New Engl. J. Med., 1962, 267, 10—14.
8) WEINTRAUB, A. M., ZVAIFLER, N. J., *Occurence of Valvular and Myocardial Disease in Patients with Chronic Joint Deformity*, Amer. J. Med., 1963, 35, 145—162.
9) * * *, *Primer on the Rheumatic Diseases*, J.A.M.A., 1964, 190, 127—143.

Scanned with OKEN Scanner

2.4. SINDROAME ARTRITICE PERIODICE ŞI INTERMITENTE

2.4.1. HIDARTROZA INTERMITENTĂ

DEFINIŢIE, ISTORIC, NOMENCLATURĂ

Hidartroza intermitentă (HI) este o suferinţă cronică caracterizată prin atacuri periodice de hidartroză, care apar la intervale regulate şi nu se însoţesc de alte semne locale inflamatoare şi nici de manifestări generale. PERRIN (1845) este creditat cu descrierea primului caz şi numărul celor cunoscute pînă astăzi în literatură nu depăşeşte 200. Următoarele denumiri pot fi considerate ca şi sinonime: sinovita benignă periodică, hidartroza periodică (idiopatică), hidartroza intermitentă familială, reumatismul intermitent familial (2, 5).

ETIOPATOGENIE

Etiologia HI este necunoscută. Caracterul familial al suferinţei a fost subliniat de unele observaţii, ca şi tendinţa HI de a afecta sexul feminin în plină perioadă de activitate genitală.

Cazurile de HI zise „secundare", care însoţesc o boală inflamatoare cunoscută, cum ar fi PR, AP sau sindromul Behcet, sugerează intervenţia unor mecanisme alergice în cadrul cărora, dacă nu factorul declanşant al crizei, cel puţin cel favorizant, ar putea fi de natură virală (3). Cu toate acestea nu a fost descoperit nici un antigen implicat direct în declanşarea HI, iar mijloacele medicamentoase antihistaminice s-au dovedit a fi complet inefective.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Membrana sinovială prezintă în HI un aspect de sinovită nespecifică sau un tablou histologic perfect superpozabil celui din PR în faza iniţială, exsudativă: hiperplazie viloasă şi infiltrat celular în stratul subsinovial. Îngroşarea seroasei articulare şi tendinţa infiltratului limfoplasmocitar de a se aglomera în focare circumscrise este asemănătoare fazei granulomatoase din PR. Aceste modificări persistă, atenuate, şi în perioadele de remisiune.

TABLOU CLINIC ŞI EVOLUŢIE

HI se caracterizează prin episoade recurenţiale de hidartroză care afectează întotdeauna genunchii, la început unilateral, succedîndu-se la intervale regulate, care diferă de la caz la caz: 10—14 şi chiar 28 de zile (în medie 2 săptămîni). Suferinţa interesează predominant sexul feminin între limitele de vîrstă de 15—45 de ani, putîndu-se stabili în unele cazuri o relaţie cu ciclul hormonal: debut în jurul instalării menstruaţiei, ritmi-

Scanned with OKEN Scanner

citate catamenială, ameliorare în cursul gravidității (1).

Semnele locale sînt dominate de hidartroză fără durere marcată, roșeață, sensibilitate articulară sau contractură musculară. Durerea intensă și impotența funcțională sînt excepționale. Simptomele și semnele generale lipsesc.

În cîteva zile hidartroza se resoarbe treptat și articulația își recapătă aspectul normal, uneori persistînd o ușoară redoare. Atacurile tind să se succeadă din nou după același număr de zile, repetîndu-se ciclic timp de mai mulți ani. În evoluție se poate remarca tendința HI de a-și modifica ritmul de apariție, intercalînd perioade lungi de remisiune în alternanță cu forme mai persistente de colecție articulară (4).

DATE DE LABORATOR

VSH, cercetarea FR și aspectul hemogramei sînt normale în HI. Cazurile care evoluează cu modificarea testelor nespecifice de inflamație sînt foarte probabil debuturi de PR.

În lichidul sinovial se constată o hipercelularitate marcată cu predominanța polinuclearelor în sinoviocitogramă (peste 50%). Spre deosebire de PR, nu se constată o creștere locală a concentrației proteice și nici scăderea vîscozității, iar testul lui Ropes evidențiază un cheag de mucină dens.

SEMNE RADIOLOGICE

Singurul semn radiologic al HI este lărgirea spațiului articular prin efectul creșterii cantității de lichid sinovial.

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul HI nu întîmpină dificultăți în fața unui tablou clinic de afectare articulară la femei, dominat de hidartroza genunchilor, alternînd cu perioade de remisiune completă sau aproape completă, cu o durată remarcabil de constantă.

Cazurile rare în care HI se manifestă ca o oligoartrită, uneori cu caracter migrator, pot sugera diagnosticul de PR sau de RAA, mai ales în apropierea debutului cînd datele anamnestice nu pot fi încă edificatoare.

PROGNOSTIC

Aprecierile în legătură cu prognosticul HI, sub raportul încetării atacurilor sau a consecințelor articulare reziduale, sînt dificile din cauza numărului redus de cazuri cunoscute și a urmăririi deficitare în timp. Este posibilă atenuarea acceselor pînă la dispariție, în interval de cîțiva ani, sau continuarea succesiunii lor peste 20 de ani, uneori cu mari intermitențe. Bolnavii care au evoluat spre PR au fost probabil diagnosticați greșit ca HI la debutul suferinței lor articulare.

TRATAMENT

Au fost recomandate numeroase tratamente pentru HI, mare parte din ele bazate pe impresia intervenției unor mecanisme alergice: desensibilizarea specifică (alergen ipotetic), de-

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizarea nespecifică (piretoterapie, autohemoterapie), roentgenterapie locală (6).

Încercările de a preveni revărsatul articular, cunoscîndu-i data apariţiei, cu ajutorul injecţiilor intraarticulare de preparate cortizonice a dat unele rezultate, dar RAGAN (4) atrage atenţia asupra posibilităţii unui *rebound* articular cu inflamaţie mai severă după o oarecare perioadă de remisiune. Rezultatele mulţumitoare obţinute cu antimalarice de sinteză sau săruri de aur nu justifică aplicarea unor măsuri atît de riscante pentru o afecţiune relativ benignă. Sinovectomia chirurgicală, utilizată de WEINER şi GHORMLEY (7), nu pare să fi dat rezultatele scontate.

Atitudinea terapeutică rezonabilă în HI este evitarea măsurilor exagerate şi administrarea unor doze moderate de cortizonice sau fenilbutazonă în preajma atacurilor acute şi eventual aspiraţia articulaţiei în cazul în care lichidul acumulat în exces cauzează durere intensă şi/sau impotenţă funcţională.

BIBLIOGRAFIE

1) COHEN, A., ANSELL, B. M., *The Rarer Arthritic Syndromes. Intermittent Hydartrosis* in: COPEMAN, W. S. C., *Textbook of the Rheumatic Diseases,* Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1964, 547—548.

2) LAMBERT, P., *Le rhumatisme intermittent familial,* Rev. Rhumat., 1962, 29, 730—735.

3) LUOYOT, P., GAUCHER, A., MATHIEU, J., *Hydarthrose intermittente du genou s'intégrant dans le cadre d'une maladie de Behcet,* Ann. Méd. Nancy, 1962, 18, 241—249.

4) RAGAN, C., *Intermittent Hydarthrosis* in: HOLLANDER, J. L., *Arthritis and Allied Conditions,* Lea & Febiger, Philadelphia, 1966, 755—758.

5) ROTES-QUEROL, J., LIENCE, E., *Reumatismo intermitentes. Reumatismo palindromico. Hidartrosis intermitente. Reumatismo alergico,* Rev. Esp. Reum., 1959, 8, 8—37.

6. SUTEANU, S., *Cum tratăm reumatismele inflamatoare?,* Editura medicală, Bucureşti, 1970, 249—253.

7) WIENER, A. D., GHORMLEY, R. K., *Periodic Benign Synovitis,* J. Bone Jt. Surg., 1956, 38-A, 1039—1055.

2.4.2. REUMATISMUL PALINDROMIC

ISTORIC, CADRU NOZOLOGIC

Reumatismul palindromic (RP) a fost individualizat de către HENCH şi ROSEMBERG (4) pe baza observaţiei a 34 de cazuri internate într-un interval de 11 ani la Mayo Clinic. El se traduce clinic prin crize fluxionare articulare şi/sau periaarticulare, de scurtă durată, total rezolutive dar recidivante, fără afectarea stării generale sau semne biologice de inflamaţie. Termenul de „palindromic" derivă din limba greacă (*palin* = din nou, *dromos* = drum cale) şi a fost

utilizat de HIPOCRATE pentru a desemna caracterul recidivant al unor stări morbide apărute la acelaşi interval.

Diferenţierea RP de aşa-numita „artrită reumatoidă episodică" nu este uşoară şi mai mulţi autori sînt în favoarea ideii că RP ar fi o formă a PR, sau un stadiu în evoluţia acesteia (8).

RP este o boală rară, apreciată între 5—7 cazuri la 10.000 de reumatici. Pînă în anul 1970 au fost publicate aproximativ 250 de observaţii, aparţinînd de cele mai multe ori vîrstelor medii (10).

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia RP este un domeniu deschis oricăror speculaţii.

Caracterul fluxionar şi total rezolutiv al crizelor evocă intervenţia unor tulburări vasomotoare, o adevărată „migrenă articulară". Ipoteza concordă cu unele observaţii histologice, dar nu explică nici caracterul strict localizat al fenomenelor şi nici nu oferă vreo sugestie în privinţa factorului declanşator.

Apariţia şi dispariţia bruscă a unei inflamaţii sugerează reacţiile patologice de tipul hipersensibilităţii imediate (urticaria şi edemul Quincke). Studiile întreprinse în direcţia ipotezei alergice a etiopatogeniei nu au furnizat indicaţii pozitive: antecedentele sau manifestările alergice concomitente lipsesc, crizele nu pot fi provocate prin histamină şi nici nu cedează la epinefrină, iar tentativele de provocare cu alergeni, la care parte din bolnavi manifestă reactivitate cutanată, au eşuat. Crizele au putut fi porvocate totuşi în condiţii clinico-experimentale cu nitrat de sodiu sau ulei de mentă (3).

Ipoteza infecţioasă este încă şi mai slab argumentată. Atacurile de RP nu sînt precedate de infecţii şi tentativele de asanare a unor pretinse focare nu au influenţat evoluţia recurenţială a bolii. Examenul bacteriologic al lichidului sinovial, în plină criză articulară, este negativ.

Mai recent, KING şi colab. (6) au semnalat 4 membri ai aceleiaşi familii atinşi de RP.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Modificările histologice din cursul RP au fost relativ puţin studiate. Corespunzător evoluţiei clinice se succed următoarele alterări observabile la nivelul membranei sinoviale: a) congestie, edem şi infiltrat celular predominant cu polinucleare (fără eozinofile), b) resorbţia edemului şi apariţia unui ţesut de granulaţie cu infiltrat limfocitar şi uşoară proliferare fibroblastică, fără hipertrofie viloasă sau hiperplazie a stratului bordant sinoviocitar, c) *restitutio ad integrum.*

În cursul scurtei perioade inflamatoare locale nu apare panusul şi nici lezarea integrităţii cartilajului articular. Capsula şi tecile tendoanelor adiacente prezintă concomitent aceleaşi modificări ca şi membrana sinovială.

TABLOUL CLINIC

Criza de RP debutează brusc, aproape instantaneu, de obicei spre seară, realizînd în cîteva minute o

tumefiere articulară dureroasă care atinge maximum de intensitate în cîteva ore. Durerea este de obicei moderată, dar poate îmbrăca şi caracterul de durere violentă, descrisă de bolnav sub aspectul pulsatil, constrictiv sau sfîşietor, însoţită de impotenţă funcţională. Oricare dintre articulaţiile mobile poate fi afectată de RP remarcîndu-se o tendinţă de interesare predilectă a mîinii, coatelor, umerilor, genunchilor, gleznelor, articulaţiilor temporomandibulare, sau ale coloanei cervicale. Criza este de obicei mono- sau oligoarticulară.

La examenul obiectiv, articulaţiile prezintă semne locale inflamatoare evidente: tumefiere, roşeaţă, sensibilitate la presiune. Cînd tumefierea articulară este deosebit de pronunţată, pielea devine întinsă şi capătă un aspect palid-lucios. Starea generală se menţine bună şi ascensiunile febrile sînt excepţionale (10).

Aproximativ o treime din bolnavi prezintă aşa-numitele „atacuri paraarticulare" de RP, manifestate de obicei printr-o tumefiere dureroasă circumscrisă cu tendinţă de localizare spre extremităţi: pulpele degetelor, falangele distale, călcîie, feţele dorsale ale antrebraţelor (7). S-a descris de asemenea o atingere laringiană sau faringiană în cursul crizei de RP. În formele severe pot apare brusc mici noduli intradermici (pulpa policelui, palme, regiunile maleolare) rotunzi sau ovalari, de culoare roză sau roşie, care persistă cîteva zile, după care dispar complet (1).

Criza articulară din RP durează în jur de 3 zile şi este urmată de remisiunea completă a tuturor simptomelor şi semnelor locale.

DATE DE LABORATOR

Testele biologice uzuale (hemograma, fibrinogenul, titrul ASLO, proteinograma) sînt normale în cursul crizei de RP, ca şi majoritatea constantelor metabolice (glicemia, azotatul neproteic, uricemia, electroliţii etc.). VSH este şi ea normală de obicei, prezentînd, în formele severe, o uşoară tendinţă la accelerare (între 15—30 mm/1 h). Nu s-a observat creşterea eozinofilelor în tabloul sanguin, dar, la aproximativ 37—50% dintre bolnavi, se poate constata o limfocitoză moderată. În unele cazuri au fost observate creşteri ale acizilor graşi liberi (350—550 mg/100 ml) şi ocazional, lipemia totală peste 1000 mg/100 ml.

Cercetarea FR la bolnavii cu RP a dat rezultate variabile. Se consideră că aproximativ jumătate din cazuri evoluează cu seropozitivitate constantă sau ocazională (în crize), fără ca această particularitate să imprime o notă de diferenţiere sub aspectul clinic. Pentru WILLIAMS şi colab. (12), prezenţa FR în unele cazuri, nivelul crescut al antiglobulinelor serice şi pozitivitatea testului de inhibiţie a migrării leucocitelor în prezenţa antigenului de *Mycoplasma fermentans,* constituie argumente în favoarea considerării RP ca şi o formă prodromală sau atipică de PR, cu prognostic esenţialmente benign.

SEMNE RADIOLOGICE

Atacul acut de RP permite constatarea radiologică a modificărilor ţesuturilor moi periarticulare şi lărgirea spaţiului articular corespunzătoare hidartrozei. Imaginea articulară

Scanned with OKEN Scanner

rămîne normală chiar după 20 de ani de evoluţie a bolii, cu toate că unii autori au remarcat modificări minore (mici eroziuni epifizare, densificări osoase subcondrale, discretă osteofitoză marginală), mai probabil datorate unor alterări secundare de tip degenerativ.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de RP se bazează pe aspectul clinic deosebit de caracteristic al manifestărilor articulare şi periarticulare: puseu de alură inflamatoare instalat brusc, caracterul fluxionar, remisiune completă, fără alterarea stării generale şi fără modificarea semnificativă a testelor nespecifice de inflamaţie. Observaţia unui caz dat de RP trebuie completată printr-o anamneză minuţioasă care urmăreşte să pună în evidenţă existenţa unor manifestări similare în antecedente, succesiunea lor în timp şi sediul lor topografic. Lipsa completă a oricăror simptome în intervale dintre atacurile acute de RP este un criteriu esenţial al diagnosticului.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Spre deosebire de RP, aşa-numita „PR episodică" tinde să afecteze în puseuri succesive mereu aceeaşi articulaţie sau acelaşi grup de articulaţii, modificările locale persistînd timp mai îndelungat (zile sau săptămîni). În evoluţie, atacurile devin din ce în ce mai frecvente şi tind să conflueze prin persistenţa unor simptome sau semne locale de intensitate clinică diferită de la caz la caz. Prezenţa semnelor articulare reziduale (sensibilitate şi tumefiere discretă), simptomele generale (astenie, slăbire în greutate, subfebrilităţi) şi modificările biologice (VSH accelerată, anemie) sau radiologie (osteoporoză) contrastează net cu situaţia întîlnită în RP.

Hidartroza intermitentă survine mai frecvent la femei şi afectează aproape exclusiv articulaţiile genunchilor. Atacurile survin cu o regularitate remarcabilă şi de obicei durerea se situează pe planul al doilea în favoarea tumefierii părţilor moi, dar mai ales a hidartrozei.

Puseul din RAA este de durată mai mare, artrita are un caracter fluxionar şi saltant şi este însoţită de febră. Cardita şi modificările biologice caracteristice orientează corect diagnosticul.

Guta este boala cu care RP este confundat cel mai frecvent. Atacul acut de gută se localizează topografic de obicei la articulaţia MTF a halucelui (60% din cazuri) şi realizează dureri şi modificări inflamatoare locale foarte intense şi de durată mai mare. Hiperuricemia, evidenţierea cristalelor uratice în lichidul sinovial şi în celulele exsudatului articular şi răspunsul prompt la colchicină sînt criterii de diferenţiere extrem de valoroase. De remarcat că interpretarea probei terapeutice la colchicină ar putea fi viciată de factorul coincidental al remisiunii spontane rapide din RP.

Condrocalcinoza articulară difuză (pseudoguta) interesează articulaţiile mari şi nu produce modificări la nivelul ţesuturilor moi ale extremităţilor. Examenul radiologic evidenţiază calcifierea caracteristică a cartilajului articular, iar în lichidul sinovial, recoltat în timpul crizelor, se pot

Scanned with OKEN Scanner

evidenţia microcristale de pirofosfat de calciu.

Boala periodică realizează în multe cazuri crize similare celor din RP. Originea etnică a pacientului, puseul febril însoţitor şi crizele dureroase abdominale sînt criterii de diferenţiere suficiente.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

O analiză a datelor din literatură cu privire la evoluţia în timp a bolnavilor cu RP (4, 11, 12) permite aprecierea că 8—15% din cazuri evoluează spre remisiune completă şi de durată (vindecare?), 44—47% continuă să se manifeste ca şi RP pur şi 36—54% dezvoltă forme mai mult sau mai puţin caracteristice de PR sau alte forme mai rare de reumatism inflamator (2).

După RENIER şi BREGEON (10) accelerarea moderată a VSH şi prezenţa FR la un bolnav cu RP reprezintă indicii pentru formularea unui prognostic rezervat şi evoluţia în timp către PR. Este interesant de semnalat faptul că formele seronegative de RP, care evoluează totuşi spre o poliartrită inflamatoare cronică, rămîn şi în continuare cu teste negative pentru depistarea FR.

TRATAMENT

Obiectivul tratamentului în RP este dublu: unul imediat — întreruperea imediată a crizei acute articulare — şi altul de perspectivă — prevenirea repetării atacurilor ulterioare.

Medicamentul cu acţiunea cea mai evidentă asupra atacului acut de RP este prednisonul. Administrarea lui pe cale generală este urmată de un efect prompt tradus prin ameliorarea în decurs de cîteva ore a durerilor şi semnelor inflamatoare locale. Dozele recomandate sînt de 20—40 mg/24 h, pentru un interval de cîteva zile, Cura prelungită nu este indicată întrucît nu influenţează repetarea crizelor, cel mult le poate reduce intensitatea.

Fenilbutazona posedă un efect antiinflamator similar, reduce intensitatea crizelor, dar nu împiedică repetarea lor.

Prevenirea repetării atacurilor ulterioare din RP beneficiază de acţiunea favorabilă a sărurilor de aur şi a injecţiilor intraarticulare repetate cu preparate cortizonice.

Sărurile de aur au fost utilizate în RP din anul 1948 de către BOLAND şi HEADLEY. MATTINGLY (8) şi RENIER (9) au obţinut ameliorări ale evoluţiei şi chiar remisiuni totale de durată într-o proporţie de 80—83% din cazuri, cu condiţia ca tratamentul să fi fost suficient de îndelungat.

Recent HUSKISSON (5) comunică rezultatele bune obţinute cu D-penicilamină la 5 bolnavi cu RP, trataţi cu doze de 250—500 mg/24 h, timp de peste un an. Patru dintre aceştia nu au mai prezentat manifestări articulare, iar la al cincilea, crizele s-au rărit considerabil. Se crede că tratamentul cu D-penicilamină ar putea opri evoluţia RP spre PR.

Injectarea intraarticulară de corticoizi este indicată de unii atunci cînd RP manifestă tendinţa de a afecta în mod repetat aceleaşi articulaţii. Rezultatele obţinute indică posibilitatea suspendării pe termen lung a

Scanned with OKEN Scanner

crizelor, cel puţin pentru articulaţiile injectate.

Atitudinea practică de adoptat în tratamentul RP este următoarea:

• Cură scurtă cu prednison, completată la nevoie cu administrarea intraarticulară, în cursul atacului acut.

• Chrisoterapie ulterioară în schemă posologică discontinuă şi repetată. În caz de intoleranţă faţă de sărurile de aur, se trece la D-penicilamină sau se asociază antiinflamatoarele nesteroidiene uzuale (fenilbutazona, indometacina), şi antimalaricele de sinteză.

BIBLIOGRAFIE

1) BLACK, R. L., *Le rhumatisme palindromique* in: *Morceaux Choisis de Rhumatologie*, Expansion Éd., Paris, 1965, 83—88.

2) CAROIT, M., DE SEZE, S., *Un cas de rhumatisme palindromique ayant évolué vers un rhumatisme psoriasique*, Rev. Rhumat., 1966, 33, 272—273.

3) EPSTEIN, S., *Hypersensitvity to Sodium Nitrate: A Major Causative Factor in Case of Palindromic Rheumatism*, Ann. Allerg., 1969, 27, 343—349.

4) HENCH, P. S., ROSENBERG, E. F., *A New Recurring Disease Apparently Producing None Articular Residue: Report on Thirty-Four Cases*, Arch. Int. Med. 1944, 73, 293—421.

5) HUSKISSON, E. C., *Treatment of Palindromic Rheumatism with D-Penicillamine*, Brit, Med. J., 1976, 2, 979.

6) KING, B. G., NOVY, S., EVANS, E. B., *Palindromic Rheumatism: An Unusual Cause of the Inflammatory Joint*, J. Bone Jt. Surg., 1974, 56-A, 142—144.

7) LAMONT-HAVERS, R.V., *Palindromic Rheumatism* in: HOLLANDER, J. L., *Arthritis and Allied Conditions*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1966, 750—754.

8) MATTINGLY, S., *Palindromic Rheumatism*, Ann. Rheum. Dis., 1966, 25, 307—311.

9) RENIER, J. C., BREGEON, C., BESSON J., *Le rhumatisme palindromique (apport de 16 obsérvations et revue générale)*, Rev. Rhumat., 1969, 36, 583—596.

10) RENIER, J. C., BREGEON, C., *Le rhumatisme palindromique* in: DE SEZE, S., *L'Actualité Rhumatologique 1970*, Expansion Ed., 1971, 18—27.

11) WARD, L. E., OKIHIRO, M. N., *Palindromic Rheumatism: A Follow-Up Study*, The 2nd Panamerican Congress of Rheumatology, Washington, 1959.

12) WILLIAMS, M. H., SHELDON, P.J.H.S., TORRIGIANI, G. etc., *Palindromic Rheumatism. Clinical and Immunological Studies*, Ann. Rheum. Dis., 1971, 30 375—380.

2.4.3. ARTRITA BOLII PERIODICE

DEFINIŢIE, NOMENCLATURĂ

Boala periodică (BP), cunoscută în literatura anglo-saxonă sub numele de febră mediteraneeană, este caracterizată prin perioade febrile intermitente însoţite de dureri abdominale, toracice şi articulare. Suferinţa a fost citată în literatură şi sub alte denumiri: peritonită paroxistică familială benignă, poliserozită recurenţială, pleuroperitonită periodică (1, 6).

Scanned with OKEN Scanner

ETIOPATOGENIE

BP este o boală indusă genetic cu transmitere aparent după modul autosomal recesiv şi penetranţă completă. Afectează cu predilecţie populaţiile din zona bazinului mediteraneean (evrei, arabi levantini, turci şi armeni), dar poate fi întîlnită, sub forma unor cazuri izolate, şi în alte regiuni geografice (11).

Amiloidoza genetic indusă şi căsătoriile cosanguine au fost citate în legătură cu BP.

Cauza BP nu este încă cunoscută. Recent MAMOU şi MAMOU (10) au semnalat creşteri ale nivelului plasmatic şi a eliminării urinare a acizilor biliari primitivi, îndeosebi a acidului chenodezoxicolic. Această constatare, prezentă şi în colestaza recurentă benignă, boală familială şi cu mecanism genetic încă neelucidat, ar permite poate, în viitor, încadrarea BP în rîndul bolilor ereditare cu defect metabolic de origine presupus enzimatică.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Modificările observate în membrana sinovială a articulaţiilor afectate în cursul BP sînt necaracteristice: hipervascularizaţie, infiltrat perivascular difuz cu celule rotunde, creşterea numărului de fibroblaste şi leucocite polinucleare în stratul subendotelial. Leziunile osoase sînt umplute cu ţesut fibros.

Depozitele de amiloid în ariile perireticulare ale vaselor mici sînt răspîndite în splină, rinichi şi în jurul articulaţiilor.

TABLOUL CLINIC ŞI EVOLUŢIA

Manifestările clinice ale BP includ: a) febra (uneori cu durată de numai cîteva ore), b) crizele dureroase abdominale imitînd peritonita acută, c) durerile toracice unilaterale cu iradiere în umărul omolog, însoţite sau nu de semne de pleurită şi/sau pericardită cu colecţii evanescente, d) determinările articulare (8).

Atacurile musculo-scheletale din cadrul BP se întîlnesc la aproximativ 70% din bolnavi. Sînt interesate îndeosebi articulaţiile mari în următoarea ordine de frecvenţă: genunchi, gleznă, şold, umăr, articulaţiile mîinii şi piciorului. Simptomatologia articulară este de regulă limitată (mono- sau oligoartrită) şi variază de la artralgie simplă, la aspectul tipic de artrită acută cu tumefiere, roşeaţă şi mai rar hidartroză moderată (13). Mişcările articulare sînt limitate dureros, uneori pînă la impotenţă funcţională, grupurile musculare adiacente prezentînd semne de contractură. Erupţiile cutanate de tip erizipelatos localizate la nivelul gleznelor, descrise la unii bolnavi, nu par să aibă legătură cu artropatia.

În evoluţie atacurile articulare ale BP (care sînt intermitente dar nu periodice) tind să reconstituie tabloul clinic iniţial. În intervalurile dintre atacuri nu se constată manifestări articulare reziduale, cu excepţia afectării coxofemuralei care, de obicei, este urmată de o deteriorare anatomică şi funcţională progresivă.

DATE DE LABORATOR

Interesul modificărilor biologice din BP pentru diagnostic este limitat. VSH este de regulă accelerată

Scanned with OKEN Scanner

în timpul atacului, iar hemograma indică o uşoară limfocitoză cu creşterea polinuclearelor şi limfopenie. În unele cazuri au fost semnalate: hiperglobulinemia, creşterea alfa-2-globulinelor şi a eliminării urinare a unor metaboliţi ai hormonilor steroizi (etiocholanolonul). (9).

SEMNE RADIOLOGICE

Examenul radiologic în fazele acute cu determinări articulare ale BP arată numai tumefierea părţilor moi. În formele cu persistenţa în timp a reacţiei inflamatoare se pot observa reacţii periostale, osteoporoză şi formarea de pseudochisturi. De regulă vîrsta osoasă a copiilor cu BP este mai tînără decît cea cronologică.

Pe radiografiile scheletului axial au putut fi puse în evidenţă, în unele cazuri, modificări de sacroileită şi chiar de spondilită. Este probabil ca acestea să nu fie legate de BP, ci să se reprezinte riscul general al populaţiei faţă de SA.

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Diagnosticul BP se bazează pe interpretarea manifestărilor clinice caracteristice. În ceea ce priveşte artrita, apartenenţa ei la BP este sugerată de un număr de particularităţi prezentate în *tabelul nr. 12* (4), la care se adaugă o serie de criterii clinice şi biologice negative, care urmăresc să excludă guta, PR, artritele septice, sindromul Behcet etc.

Diferenţierea artritei din BP de alte sindroame articulare periodice sau intermitente se poate face exclusiv pe baza criteriului anamnestic şi clinic.

Tabelul nr. 12

Manifestările clinice ale artritei din BP

Uşoară preponderenţă a sexului masculin Factori etnici Agregare familială
Debut în copilărie sau adolescenţă Lipsa prodroamelor Debut acut cu: febră, dureri abdominale, toracice şi articulare Articulaţii mari afectate asimetric (în ordinea frecvenţei: genunchi, gleznă, şold, umăr, cot etc.) Afectare articulară cu: durere, sensibilitate, limitarea dureroasă a mişcărilor (roşeaţa şi hidartroza moderate) Contractură musculară şi hipotrofie musculară după atacuri repetate
Restituţie completă Evoluţie intermitentă Efecte terapeutice slabe sau nule

PROGNOSTIC

Recîştigarea capacităţii funcţionale după atacul articular din BP este o regulă, cu excepţia afectării şoldului, care tinde în timp să greveze pacientul cu un grad de invaliditate.

Prognosticul îndepărtat al bolnavilor este rezervat în cazurile care evoluează cu amiloidoză. Cauza cea mai frecventă de moarte în BP este reprezentată de insuficienţa renală, care survine pe acest fond la vîrstă tînără.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Rezultatele tratamentului în BP sînt slabe.

Corticoterapia a fost utilizată pe cale generală sau intraarticulară, fără ca rezultatele terapeutice în privința dispariției sau reducerii duratei dintre atacurile acute să poată fi afirmate cu certitudine. Dozele moderate de prednison (20—30 mg/24 h) contribuie însă la ameliorarea semnificativă a manifestărilor articulare, încît lipsa de răspuns la tratament poate exclude virtual diagnosticul de BP cu manifestări articulare.

Rezultate bune în tratamentul artritei se obțin și prin utilizarea analgezicelor uzuale, asociate cu aplicații calde umede.

Colchicina a dat rezultate bune la unii bolnavi (2). Mai recent se insistă asupra eficacității dozelor mici de colchicină (0,6—1,8 mg/24 h) în prevenirea atacurilor ulterioare ale BP (3, 7, 12).

Imunodepresoarele au fost utilizate în BP, în lipsa unor dovezi certe pentru patogeneza autoimună, mai ales pe baza efectului lor favorabil în alte boli articulare. Rezultatele cele mai bune par să se fi obținut cu 6-mercaptopurină *(Puri-Nethol,* Burroughs-Wellcome) în doză de 10 mg/24 h, (5).

BIBLIOGRAFIE

1) BITAR, E., NAFFAH, J., NASR., W., KHOURY, K., *La maladie périodique. Polysérosite paroxystique familiale,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 246—272.

2) DINARELLO, C. A., WOLF, S. M., GOLDFINGER, S. E. etc., *Colchicine Therapy for Familial Mediteraneean Fever,* New Engl. J. Med., 1974, 291, 934—937.

3) DINARELLO, C. A., CHUSID, M. J., FAUCI, A. S. etc., *Effect of Prophylactic Colchicine Therapy on Leukocyte Functions in Patients with Familial Mediteraneean Fever,* Arth. & Rheum., 1976, 19, 618—622.

4) EHRLICH, G. E., *Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes* in: HOLLANDER, J. L., MC CARTY, D. J., *Arthritis and Allied Conditions,* Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, 821—840.

5) GOUIN, B., PAOLAGGI, J. A., *Maladie périodique. Orientation diagnostiques et thérapeutiques actuelles,* Gazette Méd. France, 1972, 79, 1335—1343.

6) KLEIN, A., POHLE, H. D., *Periodische Pleuritis und Peritonitis,* Med. Welt., 1972, 23, 1069—1071.

7) LEVY, M., ELIAKIM, M., *Long-Term Colchicine Prophylaxis in Familal Mediteraneean Fever,* Brit. Med. J., 1977, 2, 808.

8) MAMOU, H., *État actuel de la maladie périodique.* Presse Med., 1970, 78, 727—728.

9) MAMOU, H., *Maladie périodique et éthiocholanolone,* Presse Méd., 1970, 78, 735—738.

10) MAMOU, H., MAMOU, J. E. H., *Les acides biliaires dans la maladie périodique,* Nouv. Presse Méd., 1977, 6. 4140.

11) OZDEMIR, A. I., SOKMEN, C., *Familial Mediteraneean Fever among Turkish People,* Amer, J. Gastroenterol., 1969, 51, 311—316.

12) ZEMER, D., REVACH, M., PRAS, M. etc., *A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attaks of Familial Mediteraneean Fever,* New Engl. J. Med. 1974, 291, 932—934.

13) * * * *Le malattie articolari intermittenti e periodiche,* Boll. Centro. Reum., 1974, 11, 91—92.

Scanned with OKEN Scanner

2.5. ARTROPATIILE ENTERALE

Mai multe boli sînt capabile să realizeze la nivel de expresie clinică afectarea simultană a intestinului şi articulaţiilor. Dintre acestea cele mai frecvente sînt enterocolopatiile cronice inflamatoare (rectocolita ulcerohemoragică, enterita regională), boala lui Whipple şi unele dintre enteritele de origine infecţioasă. Artropatiile sînt de asemenea o complicaţie relativ frecventă a tehnicilor chirurgicale de scurt-circuitare a tranzitului intestinal aplicate în tratamentul marilor obezităţi.

Tabloul clinic articular întîlnit în aceste circumstanţe îmbracă aspectul unui reumatism inflamator cronic seronegativ, cu localizare periferică sau axială, şi puţine elemente caracteristice, reprezentînd prin aceasta o problemă de diagnostic în practica cotidiană.

Aspectele patogenetice ale aşa-numitului „reumatism enteral" rămîn în bună parte de elucidat, dar este clar că ele sînt domeniul interferenţei dintre factori genetici şi infecţioşi exprimaţi prin particularităţi ale răspunsului imun al organismului.

ARTRITELE ENTEROCOLOPATIILOR CRONICE INFLAMATOARE

Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH) şi enterita regională (ER) (boala lui Crohn) evoluează cu o multitudine de manifestări extraintestinale, care, de cele mai multe ori, le punctează exacerbările: eritem nodos, ulceraţii bucale, iridociclită etc. (8). Dintre acestea frecvenţa manifestărilor articulare este apreciată la 20% din cazuri (9).

Aspectul clinic al artritelor din RCUH şi ER corespunde la două tablouri distincte (6, 13, 22):

- Forma periferică se manifestă la 12—20% din bolnavii cu enterocolopatii cronice (15, 31), de regulă ca şi o oligoartrită de intensitate moderată, care interesează articulaţiile mari de o manieră asimetrică, de cele mai multe ori localizată la nivelul genunchiului, gleznelor şi gîtului mîinii. Au fost citate artralgii simple, fără semne obiective de inflamaţie, dar şi forme severe cu hidartroză însemnată. Artritele se remit de regulă în interval de cîteva săptămîni sau pot evolua fluxionar timp de mai mulţi ani. Ca regulă generală se poate stabili o relaţie evolutivă între manifestările articulare şi cele digestive, mai ales în cazul RCUH (5). Fenomenele articulare reziduale sînt rar observate (25% din cazuri) şi de intensitate redusă, încît prognosticul funcţional al bolnavilor este bun.

Aspectul radiologic este necaracteristic: tumefierea ţesuturilor moi, osteoporoza juxtaarticulară, uşoara reacţie periostală şi eventual mici eroziuni ale cartilajului.

- Forma axială (centrală) interesează coloana vertebrală la 5% dintre bolnavii cu enterocolopatii cronice într-un proces patologic care nu poate fi diferenţiat clinic sau radiologic faţă de SA (frecvenţa sacroileitei este de 17% pe clişeele radiologice). Spre deosebire de artritele periferice, spondilita pare independentă de manifes-

Scanned with OKEN Scanner

tările digestive pe care adesea le precede ca debut și a căror fluctuație evolutivă nu o urmează aproape niciodată.

Diagnosticul se bazează pe asocierea la tabloul clinic al RCUH sau al ER a manifestărilor articulare cu particularitățile menționate. El devine dificil în formele cu debut articular sau atunci cînd enterocolopatia nu a fost încă recunoscută. La un moment dat al evoluției, apariția unei oligoartrite periferice concomitent sau imediat după un episod diareic (eventual cu scaune sanguinolente), pune probleme de diferențiere față de SR postdizenteric sau față de artritele enteritelor acute infecțioase (vezi mai jos).

Manifestările articulare din cursul enterocolopatiilor cronice inflamatoare răspund în general favorabil la antiinflamatoarele uzuale (acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, indometacina), cu condiția ca să fie tolerate digestiv. În caz de intoleranță sau lipsă de efect, în formele severe sau asociate cu eritem nodos, se recomandă tratamentul cu doze mici de prednison (10—15 mg./24 h.). Terapia fizicală este indicată pentru prevenirea fenomenelor articulare reziduale și pentru a păstra postura și mobilitatea coloanei vertebrale în formele cu interesarea scheletului axial. În mod excepțional, și numai în cazuri selecționate, spondilita va beneficia de o singură ședință de iradiere spinală cu doza de 600—700 r.

Tratamentul simultan al enterocolopatiei are în general efecte favorabile asupra artritelor periferice, în timp ce spondilita rămîne neinfluențată. Ablația chirurgicală a rectului și colonului (rectocolectomia totală) în RCUH a fost urmată, de cele mai multe ori, de suspendarea puseurilor inflamatoare articulare (31).

Sub aspect patogenetic se consideră că manifestările articulare din cadrul RCUH și ER recunosc o bază imunologică înscriindu-se în contextul tulburărilor disimunitare caracteristice acestor boli (28). S-a speculat asupra intervenției unor factori ereditari pe baza observației că un număr însemnat dintre bolnavi sînt purtători ai antigenului de histiocompatibilitate HLA W_{27}. Această asociere este valabilă numai pentru cazurile cu spondilită (9, 10) (ca și în cazul SA dealtfel) și indică probabil numai riscul crescut pentru asocierea leziunilor scheletului axial la un bolnav cu enterocolopatie cronică inflamatoare (23).

ARTRITELE DIN BOALA LUI WHIPPLE (BW)

BW (lipodistrofia intestinală) este o boală sistemică rară, probabil de etiologie bacteriană, care afectează mai ales bărbații tineri. Manifestările sale caracteristice includ: febra, slăbirea în greutate, diareea cu steatoree, artralgiile, hipotensiunea, limfadenopatia și hiperpigmentația cutanată (12). Acestea, în indiferent ce combinație, survin intermitent de-a lungul unei perioade de mai mulți ani și duc în cele din urmă la alterarea progresivă a stării generale, care, înaintea introducerii tratamentului cu antibiotice, se termina cu decesul în interval de cîteva luni.

Manifestările articulare sînt unul din elementele de bază ale tabloului clinic din BW și se întîlnesc la 65—90% dintre bolnavi (20, 21), de cele mai multe ori cu ani de zile înaintea primelor semne abdominale (4). Ele îmbracă de obicei aspectul artralgii-

Scanned with OKEN Scanner

lor simple sau al unor artrite veritabile, cu interesarea articulaţiilor mari periferice. Simptomele şi semnele articulare survin în puseuri cu succesiune neregulată, durează ore sau săptămîni, sînt însoţite de febră şi anemie moderată şi de regulă cedează fără să lase fenomene reziduale (11).

Semnele radiologice de obicei lipsesc sau sînt necaracteristice şi moderate ca intensitate. Au fost citate manifestări trecătoare de sacroileită şi/sau spondilită (17).

Sub aspect biologic se remarcă prezenţa sindromului nespecific de inflamaţie şi elemente inflamatoare în lichidul sinovial (creşterea concentraţiei proteice, hipercelularitate şi ragocitoză moderată). Observaţiile histologice de dată recentă ale lui DELCAMBRE şi colab. (17) par să indice, ca element de diagnostic şi încadrare nozologică, prezenţa în membrana sinovială a histiocitelor PAS-pozitive, asemănătoare infiltratului dens din *lamina propria* a intestinului subţire.

Diagnosticul de artrită în cadrul BW este dificil înaintea constituirii tabloului digestiv al bolii. Eventualitatea ar trebui luată în considerare la un bărbat tînăr cu puseuri repetate de artrită periferică în antecedente, la care se adaugă treptat şi alte manifestări ale BW. Certitudinea este dată de examenul histologic al mucoasei intestinale (biopsie perorală) sau al membranei sinoviale din articulaţiile afectate.

BW răspunde favorabil la antibioterapia de durată. Se recomadă cura de atac cu tetraciclină (sau eritromicină), pe cale parenterală, urmată de administrarea perorală a antibioticului pe o durată de 10—12 luni. Efectul asupra artritei, rezistentă la „antireumatice", se obţine de regulă în primele 4 săptămîni de tratament (21). Asocierea corticoizilor nu pare să aducă un plus de beneficiu terapeutic.

Aspectele etiopatogenice ale artritei din BW sînt încă neclare. Se discută pe marginea infecţiei bacteriene *(Corynebacterium anaerobium?)* a membranei sinoviale şi a tulburărilor disimunitare cu potenţial leziona1. Observaţiile ultramicroscopice recente ale lui RUBINOW şi colab. (24) par să fie compatibile cu prezenţa unor microorganisme aflate în diferite faze de diviziune.

ARTRITELE DIN ENTEROCOLITELE INFECŢIOASE

Au fost descrise numeroase cazuri de artrite seronegative aseptice după infecţii intestinale cu *Salmonella, Shigella* (pînă la 2% din cazuri) şi *Yersinia enterocolitica* (pînă la 30% din cazuri) (18, 26), în diferite arii endemice din mai multe ţări (2, 3, 30).

Debutul, însoţit de febră, urmează de regulă unui episod diareic de intensitate moderată, adesea prelungit. Relaţia cu infecţia intestinală nu este întotdeauna uşor de stabilit din cauza intervalului de cîteva săptămîni care se poate scurge între cele două categorii de manifestări ale bolii. Artrita este asimetrică şi uneori migratoare, localizată mai ales la nivelul genunchiului, gleznei şi gîtului mîinii, durează 1—5 luni şi se remite fără consecinţe locale.

Diagnosticul este îngreunat de aparenta lipsă de legătură cu episodul infecţios, dar beneficiază de pe urma analizei atente a antecedentelor bolnavilor şi pozitivitatea reacţiilor de

Scanned with OKEN Scanner

aglutinare, întotdeauna pozitive în perioada postenterocolitică. Diferenţierea faţă de RAA poate să fie dificilă, mai ales în cazul artritei yersiniene (25), care evoluează uneori cu cardită şi eritem nodos. Artrita din RCUH vine şi ea în discuţie în diagnosticul diferenţial al artritei postdizenterice.

Tratamentul cu antibiotice nu influenţează artrita, în schimb administrarea antiiflamatoarelor uzuale este de mare utilitate în combaterea durerii şi inflamaţiei. Corticoterapia cu doze reduse se administrează cu prudenţă din cauza riscului de septicemie.

Este semnificativ faptul că 90% dintre bolnavii care prezintă artrite sterile după infecţii intestinale cu astfel de microorganisme sînt HLA W_{27} pozitivi (1). Se poate întrevedea pe această bază o similitudine patogenetică cu SA şi SR postdizenteric (19).

ARTRITELE DIN ANASTOMOZELE INTESTINALE

Aproximativ 20—30% dintre bolnavii supuşi intervenţiilor chirurgicale de anastomoză jejunoileală sau jejunocolică prezintă ulterior acuze articulare (artralgii simple sau artrite definite). Localizările cele mai frecvente sînt cele de la articulaţiile mari ale membrelor inferioare şi ale degetelor. Adesea se asociază tenosinovita degetelor şi erupţiile eritematoase maculare dispuse periarticular (16).

În cele mai multe cazuri manifestările articulare se remit după cîteva săptămîni, pentru a apare eventual din nou, cedînd complet în interval de 2—3 ani de la stabilirea *bypass*-ului intestinal.

Examenul radiologic evidenţiază în unele cazuri osteoporoză discretă şi eroziuni minime ale cartilajului. Evoluţia spre deformări nu este aproape niciodată realizată.

Artrita scurt-circuitării intestinale răspunde favorabil la tratament: repaus, antiinflamatoare nonsteroidiene sau corticoizi în doze mici. În cazuri excepţionale poate deveni necesară restabilirea tranzitului intestinal normal (27).

Patogeneza acestor interesante determinări articulare recunoaşte un mecanism imunologic: absorbţia intestinală a antigenelor bacteriene, formarea de complexe imune circulante (crioproteine), activarea căii clasice sau alternative a complementului, sinovită prin complexe imune (14, 29).

BIBLIOGRAFIE

1) AHO, K., AHVONEN, P., ALKIO, P. etc., *HL-A 27 in Reactive Arthritis Following Infections,* Ann. Rheum. Dis, 1975, 34, 29—30.

2) AHVONEN, P., *Human Yersiniosis in Finland. II-Clinical Features,* Ann. Clin. Res., 1972, 4, 39—48.

3) CALIN, A., FRIES, J. F., *An „Experimental" Epidemic of Reiter's Syndrome Revisited: Follow-Up Evidence on Genetic and Environmental Factors,* Ann. Int. Med., 1976, 84, 564—566.

4) CAUGHEY, D. E., BYWATERS, E. G. L., *The Arthritis of Whipple's Syn-*

Scanned with OKEN Scanner

drome, Ann. Rheum. Dis., 1963, 22, 327—335.

5) COHEN, L., ANSELL, B. M., *Arthritis Associated with Regional Enetritis* in: COPEMANN, W. S. C., *Textbook of Rheumatic Diseases,* Williams & Wilkins, Baltimore, 1964, 550—551.

6) COSTE, E., BONTOUX, D., COSTE, F., *Les manifestations articulaires de la recto-colite hémorragique,* Soc. Méd. Hôp., Paris, 1965, 116, 212—219.

7) DELCAMBRE, B., LUEZ. J., LEONARDELLI, J. etc., *Les manifestations articulaires de la maladie de Whipple. A propos d'un cas avec étude histologique de la synoviale,* Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 847—854.

8) DESCOS, L., *Les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn,* Rev. Prat., 1977, 27, 3847—3856.

9) DESHAYES, P., GEFFROY, Y., HOUDENT, C. etc., *Manifestations rhumatismales dans 80 cas de maladie de Crohn,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 345—355.

10) DESHAYES, P., HOUDENT, C., HECKETSWEILER, P., *Les manifestations rhumatismales de la maladie de Crohn. Réflexions à partir d'une enquête nationale,* Rev, Rhumat., 1976, 43, 541—551.

11) D'ESHOUGUES, J. R., DELCAMBRE, B., DEFRANCE, D., *Les manifestations articulaires de la maldie de Whipple,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 565—573.

12) DE SAXCE, H., *Maladie de Whipple,* Gazette Méd. France, 1972, 79, 6365—6371.

13) FOURNIE, A., AYROLLES, C., VOISIN, R., *La rhumatisme de la maladie de Crohn,* Rhumatol., 1975, 27, 357—366.

14) GINSBURG, J. H., QUISMORIO, F. P., MONGAN, E. S. etc., *Articular Complications After Jejuno-Ileal Shunt: Clinical and Immunological Studies,* Abstr., Arthr. & Rheum., 1976, 19, 797—798.

15) HASLOCK, I., WRIGHT, V., *The Musculo-Skeletal Complications of Crohn's Disease,* Medicine, 1973, 52, 217—255.

16) HUBAULT, A., PASQUIER, P., DANOWSKI, R., *Les artrhites des anastomoses intestinales,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 555—560.

17) KELLY, J. J., WEISIGER, B. B., *The Arthritis of Whipple's Disease,* Arthr. & Rheum., 1963, 6, 615—632.

18) KUNTZ, J. L., VAUTRAVERS, P., ASCH, L., *Polyarthrites à Yersinia enterocolitica,* Rhumatol., 1977, 29, 131—134.

19) LAITIINEN, O., LEIRISALO, M., SKYLV, G., *Relation between HLA-B_{27} and Clinical Features in Patients with Yersinia Arthritis,* Arthr. & Rheum., 1977, 20, 1121—1124.

20) LEVINE, M. E., DOBBINS, W. O., *Joint Changes in Whipple's Disease,* Semin. Arthr. & Rheum., 1973, 3, 79—93.

21) MAIZEL, H., RUFFIN, J. M., DOBBINS, W. O., *Whipple's Disease: A Review of 19 Patients from One Hospital and a Review of the Literature Since 1950,* Medicine, 1970, 49, 175—205.

22) MORLOCK, G., BATAILLE, R., BLOTMAN, F. etc. *Manifestations rhumatismales des colo-entéropathies,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 669—677.

23) MORRIS, R. I., METZGER, A. L., BLUESTONE, R. etc., *HL-A W_{27} A Useful Discriminator in the Arthropathies of Inflammatory Bowel Disease,* New Engl. J. Med., 1974, 290, 175—205.

24) RUBINOW, A., CANOSO, J. J., GOLDENBERG, D. L., COHEN, A. S., *Synovial Fluid and Synovial Mebrane Pathology in Whipple's Disease,* Abstr. Arthr. & Rheum., 1976, 19, 820.

25) SCHILLING, F., *Yersinia Arthritis,* Deutsch. Med. Wschr., 1976, 101, 1515—1519.

26) SCHUERMANS, Y., VANAECKE, J., VRONINCKX, P., *Yersinia enterocolitica in de reumatologische praktijk,* J. Belge Rhum. Méd. Phys., 1976, 31, 261—273.

27) SHAGRIN, J. W., FRAME, B., DUNCAN, H. etc., *Polyarthritis in Obese Patients with Intestinal Bypass,* Ann. Int. Med., 1971, 75, 377—380.

28) TEILLET, F., PRÉEL, J. L., *État immunitaire dans la maladie de Crohn,* Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1976, 65, 313—324.

29) WANDS, J. R., LA MONT, J. T., MANN, E., ISSELBACHER, K. J., *Arthritis Associated with Intestinal Bypass Procedure for Morbid Obesity. Complement Activation and Characterization of Circulating Cryoproteins,* New Engl. J. Med., 1976, 294, 121—124.

30) WARREN, C. P., *Arthritis Associated with Salmonella Infection,* Ann. Rheum. Dis., 1970, 29, 483—487.

31) WRIGHT, V., WATKINSON, G., *The Arthritis of Ulcerative Colitis,* Brit. Med. J., 1965, 2, 670—675.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

BOLI DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV (COLAGENOZELE MAJORE)

3.1. LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT

DEFINIȚIE, ISTORIC, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

Lupusul eritematos diseminat (LED) este o boală cu etiologie necunoscută, care afectează mai ales femeile în perioada de fertilitate, caracterizată prin leziuni difuze ale țesutului conjunctiv (degenerescența și/sau necroza fibrinoidă), prezența unor anticorpi reactivi față de structuri antigenice proprii (îndeosebi antinucleari), determinări pluriviscerale manifestînd predilecție pentru piele, vase și evoluție cronică fatală punctată de exacerbări acute cu simptomatologie polimorfă (53).

Primele descrieri cunoscute în literatura medicală datează din prima jumătate a secolului al XIX-lea. După introducerea denumirii de „lupus eritematos" de către CAZENAVE, în anul 1851, dermatologul vienez KAPOSI (1872) atrage atenția pentru prima dată asupra manifestărilor extracutanate, cum ar fi febra sau artropatia, și asupra evoluției maligne în formele pe care le-a numit „diseminate". Cercetările anatomopatologice ale lui KLINGE (1933) și KLEMPERER (1941) permit recunoașterea unității morfologice a bolii și stabilesc apartenența ei la grupul mare al colagenozelor, al căror prototip va deveni în cele din urmă. Cunoașterea detaliată a tulburărilor disimunitare din LED începe cu descoperirea în anul 1948, de către HARGRAVES, a celulei LE. Este meritul lui HASERICK de a fi demonstrat apartenența factorului responsabil de fenomenul LE la grupul imunoglobulinelor serice.

LED este cunoscut în literatură sub o multitudine de denumiri: lupus eritematos sistemic, lupoeritematoviscerita malignă, dermatoviscerita malignă, artrodermoviscerita malignă, boala antinucleară etc. Eponimul de sindrom (Kaposi)-Libman-Sacks nu este potrivit întrucît definește endocardita verucoasă abacteriană, care nu este întîlnită constant în cursul bolii. Majoritatea autorilor preferă denumirea de LED sau de lupus eritematos sistemic, introdusă de HASERICK.

Clasificarea LED include următoarele forme:

- Lupus eritematos cutanat (discoid sau fix): forma localizată și generalizată.

Scanned with OKEN Scanner

• Lupus eritematos sistemic (visceral sau diseminat): forma acută, subacută și cronică.

Majoritatea autorilor susțin ideea unicității bolii lupice pe baza observațiilor clinico-evolutive: leziunile discoide apar ca semn de debut al LED în 10,8% din cazuri și ca manifestare în cursul evoluției, la 26,8% dintre bolnavi (52) și sînt însoțite uneori de tulburări imunologice caracteristice formelor sistemice, diseminate.

Delimitarea nozologică a LED față de PR și alte colagenoze nu pare simplă decît la prima vedere. Sub denumirea de *overlap syndromes,* STEINBROCKER și ZIFF au inclus stări morbide în care se intrică particularități genetice, imunologice, clinice și patologice ale unor boli ca: LED, PR, dermatomiozita, poliarterita nodoasă, sclerodermia, sindromul Sjögren, tiroidita Hashimoto etc. (42). Descoperirea la unii dintre acești bolnavi a anticorpilor îndreptați împotriva antigenului nuclear de extracție (*extractable nuclear antigen,* ENA) i-a permis lui SHARP și colab. (66) să individualizeze un sidrom cunoscut ca boală mixtă a țesutului conjunctiv (*mixed connective tissue disease,* MCTD).

Aspecte ale diferențierii nozologice a LED față de PR au fost discutate la capitolul respectiv.

ETIOPATOGENIE

LED este considerat ca și o boală relativ frecventă (0,5—4% din totalul internărilor și 4,5—15 cazuri la 100.000 de locuitori, după diferite statistici), care afectează cu predilecție sexul feminin (86,17% din cazuri), cu o prevalență maximă între 15 și 44 de ani și o oarecare preferință față de rasa neagră (68).

ROLUL FACTORILOR GENETICI

Intervenția unor factori ereditari în producerea LED este argumentată, ca și în cazul PR, de un număr de observații indirecte privind îndeosebi agregarea familială a bolii (57) și concordanța gemenilor monozigoți (3, 40, 49).

Studiile epidemiologice, pe cale de a fi extinse pe baza unor noi criterii metodologice (28), au arătat că boala este mai frecvent întîlnită la rudele de sînge ale propozanților decît în populația generală sau familiile martor (60 de cazuri noi în 27 de familii într-o revistă a literaturii întocmită de OGRYZLO, 56).

Mai mult, în anturajul familial al bolnavilor cu LED pot fi evidențiate, în afara manifestărilor clinice mai mult sau mai puțin complete, o serie de tulburări disimunitare cum ar fi anticorpii antinucleari (AAN), FR, teste Coombs pozitive, hipergamaglobulinemia, precum și unele boli cu mecanisme patogenetice comune: PR, tiroidita Hashimoto, sclerodermia, poliarterita nodoasă etc. (2, 61, 67, 77).

Concordanța gemenilor monozigoți pentru boală este de 3 ori mai mare decît cea observată la gemenii dizigoți. În plus, la perechile concordante se poate constata că debutul LED se situează la vîrste apropiate (56).

Indiferent de ponderea și interpretarea pe care o dăm acestor argumente indirecte, este incontestabil că nu

Scanned with OKEN Scanner

se poate vorbi despre o ereditate „lupică" propriu-zisă, ci mai degrabă despre o anumită reactivitate imunologică anormală al cărui determinism genetic poate fi acceptat pentru întregul grup al mezenchimopatiilor difuze (51).

În ultima vreme s-au acumulat dovezi ceva mai consistente în această direcţie. GOLDBERG şi colab. au putut stabili o asociere între LED şi antigenul HLA A_1 la bolnavii de rasă neagră şi HLA A_8 la cei de rasă albă. Se pare că această trăsătură fenotipică este legată nu numai de apariţia bolii, ci şi de severitatea ei, ceea ce sugerează că factorii genetici intervin de asemenea în expresivitatea LED. Studiul dermatoglifelor le-a permis lui DUBOIS şi colab. (23) să evidenţieze 11 parametri caracteristici, care deosebesc semnificativ LED faţă de subiecţii de control, în două populaţii diferite.

ROLUL FACTORILOR INFECŢIOŞI

Ipotezele infecţioase în etiopatogenia LED şi-au făcut loc în literatură pe baza unor observaţii anatomo-clinice şi cercetărilor bacteorologice interpretate speculativ, care nu şi-au găsit ulterior confirmarea, Relaţia bolii cu infecto-alergia tuberculoasă sau streptococică, deşi susţinută încă, începe treptat să piardă teren.

Observaţii recente par să furnizeze argumente pentru posibila intervenţie a unei infecţii virale în producerea LED.

PHILLIPS şi CHRISTIAN (60) au observat creşteri semnificative ale anticorpilor antimixovirusuri în serul unora dintre bolnavi, în special la cei cu afectare neurologică. Structuri tubulare, asemănătoare din punct de vedere morfologic nucleocapsidelor, au fost evidenţiate în celulele endoteliale ale bolnavilor cu nefropatie lupică (32, 45). Antigenul HB a fost de asemenea semnalat la unii dintre bolnavii cu LED (12). MELLORS şi colab. (54) au izolat un organism asemănător virusului leucozei murine de la şoarecii NZB care dezvoltă spontan o boală difuză a ţesutului conjunctiv, caracterizată prin anemie hemolitică, leziuni timice şi ocazional limfoame maligne. Autorii au putut demonstra, prin tehnica imunofluorescenţei, prezenţa virusului şi a anticorpilor antivirali în leziunile glomerulare ale şoarecilor NZB cu afectare renală.

În ultimii ani se poate asista la o orientare a interesului faţă de o nouă formă de infecţie virală în producerea LED, aceea cu virusuri „lente" *(slow-virus infection)* (6, 82).

ROLUL UNOR FACTORI ACTINICI ŞI FARMACOLOGICI

Observaţiile clinice au stabilit o relaţie greu de contestat între expunerea la radiaţiile solare şi debutul LED sau acutizarea fenomenelor clinice (îndeosebi a celor cutanate) în cursul evoluţiei. Dintre multiplele explicaţii posibile în legătură cu acţiunea favorizantă (sau mai degrabă relevantă) a acţiunii radiaţiilor ultraviolete, cea mai plauzibilă este bazată pe observaţiile experimentale care au demonstrat efectul de alterare a ADN şi lizozomilor în ţesuturile expuse. În ipoteza lui BURCH (10), factori de mediu, foarte probabil legaţi de radiaţia naturală, ar putea determina o mutaţie în genomul celulelor imunocompetente pentru a realiza un

Scanned with OKEN Scanner

lanț de evenimente patologice în care elementul principal ar fi tulburarea mecanismului de recunoaștere imunologică. Dacă se admite că mutația somatică interesează îndeosebi cromozomul X, prevalența LED la femei își poate găsi o explicație.

O serie de substanțe medicamentoase, cu structuri chimice și proprietăți farmacologice diferite, sînt capabile să inducă în anumite condiții sindroame „lupoide" *(lupus-like syndromes)*, să releve un LED necunoscut sau să precipite evoluția formelor aflate în remisiune. Se admite că unele dintre acestea își datorează acțiunea proprietăților farmacologice, iar altele probabil capacității de a induce, pe un teren favorizant, reacții de hipersensibilitate întîrziată (26). Din prima categorie, în ordinea potențialului de a induce LED, fac parte: procainamida, hidralazina, izoniazida și unele anticonvulsivante (4, 75).

Aproximativ 25—89% din bolnavii tratați cu procainamidă pot prezenta anticorpi circulanți antinucleari (36, 81), iar 11% din pacienții hipertensivi tratați cu hidroazinoftalazină timp de peste un an, dezvoltă un sindrom „lupoid" sau „hidralazinic" (59). Mecanismul de apariție al acestuia poate ține de alterarea antigenelor nucleare pe fondul unei presupuse „diateze lupice", ipoteză argumentată de ireversibilitatea manifestărilor clinice și/sau biologice după întreruperea tratamentului la unii bolnavi (73), îndeosebi la cei cu manifestări serologice preexistente. Dealtfel „lupusul farmacologic" nu pare să difere de LED spontan decît prin prevalența mai accentuată la vîrstnici (69).

Printre medicamentele care acționează prin mecanisme de tipul hipersensibilității întîrziate pentru a realiza manifestări de LED fac parte: penicilina, tetraciclina, sărurile de aur, fenilbutazona, sulfanamidele, propiltiouracilul, alfametildopa, contraceptivele orale, clofibratul etc. De remarcat că preparatele cortizonice, administrate timp îndelungat la bolnavi cu PR, au fos incriminate în apariția formelor „maligne" ale bolii, care au numeroase similitudini clinice și serologice cu LED (24, 78).

În legătură cu rolul unor substanțe medicamentoase în producerea LED sau a sindroamelor lupoide, s-au descris recent anomalii genetice ale procesului de acetilare, care se transmit ca și caractere autosomale recesive. LARSSON și colab. (47) au găsit că 13 din 15 bolnavi de LED erau „acetilatori lenți" pentru izoniazidă, ceea ce reprezintă un argument forte în favoarea rolului unei activități scăzute a acetiltransferazei hepatice nu numai în „lupusul farmacologic", ci și în LED boală.

ROLUL FACTORILOR IMUNOLOGICI

LED s-a dovedit, în lumina studiilor efectuate în ultimele decenii, ca boală în care pot fi întîlnite, în modul cel mai evident, caracteristicile reacțiilor autoimune cu potențial patogenic: creșterea sintezei de gamaglobuline, anticorpi îndreptați împotriva structurilor antigenice omoloage, depozitarea tisulară a imunoglobulinelor alterate, proliferarea limfoplasmocitară, multitudine de manifestări imunologice și supresia acestora prin corticosteroizi și imunodepresoare. Cu toate acestea, încă nu s-a putut dovedi cu certitudine mecanis-

Scanned with OKEN Scanner

mul prin care aceste reacţii, interesînd fie anticorpii circulanţi fie limfocitele sensibilizate, operează în producerea leziunilor tisulare.

Sinteza crescută de imunoglobuline a fost semnalată de multă vreme ca şi o perturbare frecventă în cadrul bolii, ilustrînd foarte probabil o hiperactivitate policlonală a sistemului imunoformator. Remisiunea clinică obţinută în urma tratamentului cu steroizi este însoţită de regulă de corectarea hipergamaglobulinemiei şi negativarea fenomenului LE, cum a reieşit din determinările secvenţiale. De remarcat că formele de LED, care evoluează cu sindrom nefrotic sever, sînt însoţite de hipogamaglobulinemie şi lipsa fenomenului LE.

LED este boala în care poate fi evidenţiată cea mai largă varietate de anticorpi circulanţi, care par a fi în natura lor autoanticorpi îndreptaţi împotriva unor costituienţi tisulari sau plasmatici. În afara factorilor reactivi împotriva nucleului în întregime (factorul LE) sau a unor constituienţi ai săi (anti-ADN, antihistonă, antinucleol etc.) se citează o multitudine de anticorpi întreptaţi împotriva celulelor în întregime (hematii, leucocite, trombocite), a unor structuri subcelulare (microsomi, mitocondrii, membrană celulară), antigene solubile „de extracţie" (cardiolipina) sau a unor constituienţi plasmatici (gamaglobulinele, tromboplastina, trombina etc.).

Dintre aceste reacţii anormale, fenomenul LE este poate cel mai evocator pentru afirmarea existenţei unei perturbări a sistemului imunoformator în cadrul LED şi este considerat ca şi element specific (dar nu patognomonic) al bolii. El depinde de prezenţa în ser sau alte lichide biologice a unei imunoglobuline aparţinînd clasei IgG, fără specificitate de specie sau de organ. Acest anticorp reacţionează *in vitro* ca şi *in vivo* cu nucleoproteina din celulele alterate, determinînd tumefierea, ştergerea aspectului normal al cromatinei (metacromazia) şi omogenizarea nucleului. Nucleii alteraţi sînt expulzaţi din celulele neviabile şi apoi sînt fagocitaţi de altele (polinucleare, monocite şi chiar plasmocite) formînd incluziuni mari, cu aspect caracteristic. Reacţia imună se petrece cu consum de complement, deşi acesta nu este esenţial. La nivelul ţesuturilor, materialul de incluzie participă foarte probabil la producerea corpilor hematoxilinici.

Tehnica imunofluorescenţei indirecte Conn a permis evidenţierea unei largi varietăţi de AAN definiţi ca „gamaglobuline capabile să reacţioneze cu nucleii (izolaţi sau din celule neviabile) în condiţii de imunofluorescenţă" (63), realizînd aspecte diferite, dintre care principalele sînt: imunofluorescenţa difuză, pătată, membranoasă şi nucleolară. AAN aparţin diferitelor clase de imunoglobuline (IgG, IgA, IgM etc.) şi sînt consideraţi mai puţin specifici pentru LED decît fenomenul LE, putînd apare într-o proporţie variabilă şi în alte boli. Anticorpii anti-ADN pot fi evidenţiaţi în serul sau lichidul sinovial al bolnavilor cu LED, prin tehnica fixării complementului sau a dublei difuziuni în gel de agar, în special în formele severe sau în perioadele de activitate ale bolii. De remarcat că reacţia imună este mai intensă cînd antigenul este denaturat. Printre factorii capabili să denatureze moleculele de ADN se numără şi radiaţiile ultraviolete, ceea ce ar putea

Scanned with OKEN Scanner

explica fotosensibilitatea bolnavilor cu LED (76).

În ciuda acestor constatări, există o serie de argumente care aruncă o umbră de îndoială asupra rolului patogenic al AAN în LED. Transfuziile de plasmă, conținînd titruri însemnate ale diferiților AAN la animale sau voluntari, nu au reușit să inducă vreun efect patologic decelabil. Cu toate că se știe că factorul LE traversează fără dificultate bariera placentară, copiii născuți din mame cu forme active de boală nu prezintă alterări tisulare, deși serul lor poate realiza tranzitoriu fenomenul LE. În sfîrșit, sindroame asemănătoare LED, sau altor boli ale colagenului, apar relativ frecvent la bolnavii cu hipogamaglobulinemie congenitală, care sînt incapabili să reacționeze prin producere de anticorpi circulanți. Aceste fapte pun încă o dată în discuție mecanismul alterărilor tisulare induse prin reacții imune.

În cazul LED, primele clarificări au fost aduse de observațiile asupra cazurilor cu nefropatie, care evoluează cu niveluri ridicate ale AAN, concomitent cu scăderea importantă a activității complementului seric și depozitarea în membrana bazală glomerulară a complexelor imune însoțite de fracțiuni ale complementului (48). Mecanisme similare pot fi întrevăzute în producerea vasculopatiei cutanate și viscerale cu alte localizări, avînd ca expresie morfologică necroza fibrinoidă.

Interpretarea mecanismelor patogenice din PR și LED, boli asemănătoare prin mai multe caracteristici clinice și imunologice, dar deosebite fundamental prin nivelul activității complementului seric (normală sau chiar crescută în PR și scăzută sau chiar absentă în LED), i-a sugerat lui DAVIS (18) o schemă patogenică comună celor două boli:

- În mod normal concentrația complementului în lichidul sinovial este mai mică decît în ser și în plus limitată biologic de volumul redus al revărsatului articular.
- Conform ipotezei lui ZVAIFLER (vezi capitolul PR), spațiul articular din PR este sediul unor fenomene imunologice inițiate nespecific, dar care continuă să se autoîntrețină pe seama reacției AAN — material nuclear, în prezența FR. Întrucît majoritatea acestor complexe reacționează cu FR și sînt fagocitate local, numai o cantitate mică trece în circulație, probabil pe cale limfatică. Ca atare consumul de complement la nivelul articulației va fi intens, față de un consum redus sau chiar absent al complementului seric. Totul se petrece ca și cum bolnavul cu PR ar fi „protejat" pe această cale contra posibilelor consecințe sistemice grave, cu prețul unei inflamații articulare intense, la început localizată.
- În LED, mecanismul inițiator al inflamației articulare este același, cu deosebirea că în această boală FR lipsește sau este în cantitate redusă. În consecință complexele imune nu mai pot fi „localizate" și consumate la nivelul articulației difuzînd în sistemul circulator și răspîndindu-se în organism. Acțiunea lor citotoxică, în prezența și cu consumul complementului, este cunoscută.

Astfel, în LED inflamația articulară rămîne de obicei puțin intensă, în schimb manifestările sistemice sînt grave. Nu este exclus ca diferențele între cele două boli să se datoreze capacității diferite de reacție a sistemu-

Scanned with OKEN Scanner

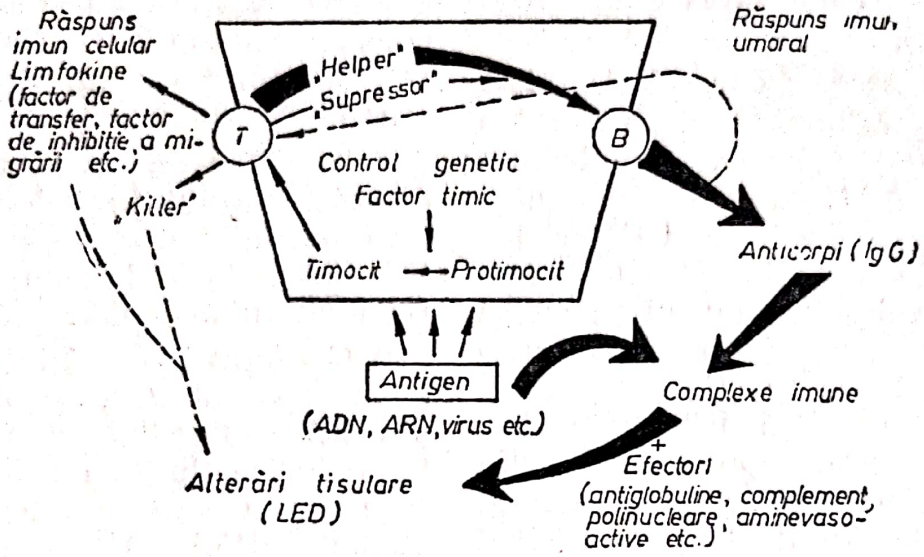


Fig. 28 **Rolul perturbărilor disimunitare în patogenia lupusului eritematos diseminat (după Brunner şi Davis)**

lui imunoformator: anticorpi mai ales de tipul IgM în PR şi de tipul IgG în LED.

Această interesantă ipoteză porneşte de la constatări clinice şi imunologice dovedite, dar îşi aşteaptă încă confirmarea în mai multe puncte esenţiale. Ideea că „poliartriticul îşi plăteşte viaţa cu preţul articulaţiilor sale" (5) este compatibilă cu aşa-numitul „rol protector" al FR şi cu intervenţia complementului în imunopatogeneza PR şi LED.

Despre rolul imunităţii celulare în patogeneza LED începem să ştim mai multe numai în ultimii ani. Deşi mai persistă unele controverse, s-a putut dovedi, în studii controlate (58), că bolnavii cu LED prezintă o scădere importantă a reacţiilor de hipersensi-

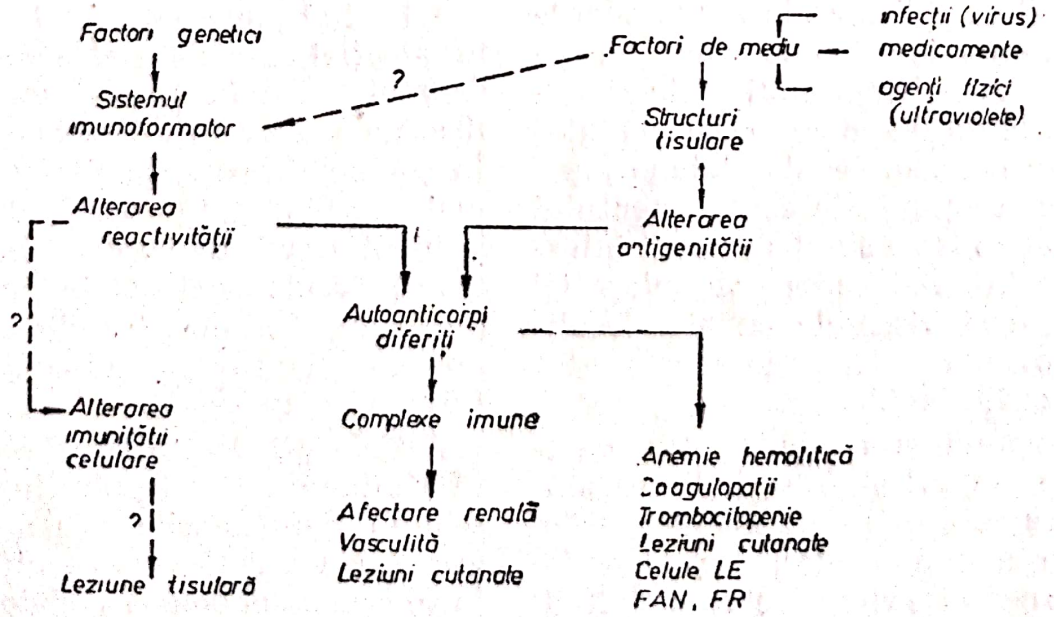


Fig. 29 **Schemă integrativă a etiopatogeniei lupusului eritematos diseminat**

Scanned with OKEN Scanner

bilitate întîrziată, dedusă din reacțiile slabe cutanate (uneori anergie) la antigene comune și scăderea răspunsului limfocitelor la mitogeni, care se corelează bine cu activitatea bolii. Se pare că această stare particulară, întîlnită și în cazul PR, s-ar datora unui defect funcțional al unei subpopulații de limfocite T, care se soldează cu augumentarea efectului *helper* și reducerea efectului supresor (80).

Pornind de la aceste date, constatările asupra defectelor imunității umorale în LED capătă noi dimensiuni. BRUNNER și DAVIS (8) propun o schemă patogenetică originală prin care antigenul (virus, ADN sau ARN alterate) pot să determine modificările tisulare caracteristice pentru LED (*Fig. 28*).

Tendința actuală este de a integra într-o interpretare unitară faptele de observație clinică și experimentală, atribuind un rol patogenic factorilor mediului intern (terenul ereditar, factorii hormonali) și extern (infecția virală, radiațiile, agenții farmacologici) priviți prin prisma contribuției lor posibile la deturnarea răspunsului imun al organismului. Schema reprodusă după HAWKINS (35) ilustrează această încercare (*Fig. 29*).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Manifestările organice ale LED sînt foarte diferite, realizîndu-se pe baza unor unități morfopatologice, dintre care principalele sînt: degenerescența (necroza) fibrinoidă (în inimă, vase, rinichi, piele, serose și țesutul conjunctiv în general) și manifestările granulomatoase, cu formare de celule epiteloide, cu sau fără celule gigante sau necroză nodulară (în plămîni, seroase, ganglionii limfatici etc.) (34). Din punct de vedere histologic, cele mai caracteristice leziuni ale LED sînt:

- Corpii hematoxilinici, considerați ca și patognomonici pentru LED (corpii Gross), se prezintă ca formațiuni tisulare localizate îndeosebi la nivelul rinichiului și endocardului, cu dimensiuni de aproximativ 10 microni și care se colorează în roșu-purpuriu cu hematoxilină. Ei sînt considerați ca echivalentul tisular al fenomenului LE din sînge și măduva osoasă, reprezentînd nuclei întregi (sau fragmente nucleare), proveniți din celulele mezenchimale.
- Leziunile „în anse de sîrmă răsucită" *(wire-loop)* ale glomerulilor renali sînt caracterizate prin îngroșarea membranei bazale și depunerea unui material hialin care le conferă un aspect rigid. Adesea pot fi observate aspecte de necroză focală a capilarelor glomerulare și trombi hialini intraluminali.
- Leziunile „în bulb de ceapă" *(onion skin)* ale foliculilor limfatici din splină sînt realizate printr-o fibroză periarteriolară concentrică formată dintr-o dispoziție inelară a fibrelor de colagen și a fibroblaștilor interstițiali.
- Endocardita Libman-Sacks sau endocardita verucoasă aseptică, interesează deopotrivă endocardul valvular și parietal. Verucile sînt formate dintr-un material fibrinoid compact, care poate include corpi hematoxilinici. În endocardul din vecinătate poate fi evidențiat infiltratul inflamator.

Leziunile membranei sinoviale în cadrul LED sînt identice din punct

Scanned with OKEN Scanner

de vedere calitativ cu cele din PR, cu excepţia corpilor hematoxilinici, a căror prezenţă este întîlnită exclusiv în LED. Se remarcă totuşi o intensitate particulară a alterărilor structurale ca şi coincidenţa mai multora dintre leziunile zise „elementare" ale membranei sinoviale: hiperplazia şi hipertrofia viloasă, hipertrofia stratului bordant, necroza fibrinoidă de suprafaţă şi profunzime, infiltratul inflamator şi congestia (17), ca şi proporţia mare a alterărilor vasculare din stratul subintimal (64).

TABLOUL CLINIC

LED se comportă din punct de vedere clinic ca şi un „mare imitator", situaţie care rezultă din dubla extensiune a manifestărilor sale organice; în sens orizontal (prin localizarea difuză a „mezenchimopatiei sistemice") şi în sens vertical (în raport cu evoluţia cronică în decursul căreia pot apare succesiv aspecte morbide dintre cele mai diferite).

Simptomatologia la debut este săracă şi neevocatoare fiind dominată la majoritatea pacienţilor de astenie, subfebrilităţi, erupţii cutanate şi artralgii fugace sau persistente (62). Debutul cu hiperpirexie şi alterarea gravă a stării generale, care sugerează uneori febra tifoidă, este mai rar întîlnit.

Perioada de stare a bolii este caracterizată printr-o multitudine de simptome şi semne din partea diferitelor organe şi sisteme, care diferă de la caz la caz. *Tabelul nr. 13*, reprodus după MARMONT (53), prezintă incidenţa procentuală a acestora în cinci statistici semnificative.

MANIFESTĂRI CUTANATE

Leziunile cutanate din aşa-numitele forme discoide sau fixe ale lupusului eritematos sînt caracterizate

Tabelul nr. 13

Incidenţa procentuală a manifestărilor LED pe cinci statistici semnificative

Manifestarea clinică	Mackay	Harvey	Hill	Bunim	Dubois
Episoade febrile	87	86	—	93	83,6
Artralgii şi artrite	81	90	90	88	91,6
Leziuni cutanate	75	85	48	62	71,5
Nefropatie	72	65	76	49	46,1
Adenomegalie	42	34	28	48	58,6
Hepatomegalie	39	32	32	36	23,2
Splenomegalie	36	15	28	21	9,0
Leziuni cardiace	30	52	56	—	—
Pleurezie	30	56	38	48	45,0
Pericardită	15	45	14	36	30,5
Leziuni pulmonare	30	22	—	25	30,9
Determinări digestive	27	—	8	31	49,0
Psihopatii	24	19	26	23	13,8
Fenomene de tip Raynaud	21	10	14	16	18,4

Scanned with OKEN Scanner

prin triada: eritem, atrofie și hiperkeratoză. Ele se prezintă sub aspectul unui eritem „rece" localizat cu prediliecție la nivelul feței, a cărui culoare poate varia de la roșu la violaceu, cu contur net, însoțit de un ușor edem, care îl face să apară elevat de la planul tegumentului. Eritemul este însoțit adesea de o hiperkeratoză perifoliculară, situată de obicei în partea centrală, și de un grad variat de atrofie, cu sau fără hiperpigmentație.

Forma morfologică a leziunii cutanate din LED este eritemul excentric sau centrifug, caracterizat prin superficialitate, dispoziție simetrică („simetria alarmantă" a lui WENDT), lipsa atrofiei și/sau hiperkeratozei și localizarea în zone vasomotoare *(flush areas),* cum ar fi fața și regiunea manubriosternală. Localizarea la nivelul feței îmbracă un aspect aproape patognomonic, așa-numita erupție sub formă de „fluture" *(butterfly rash)* sau „liliac" *(vespertilio),* interesînd fața dorsală a nasului și pometii obrajilor.

Alte manifestări cutanate ale LED, mai rar întîlnite, sînt: petețiile cu centrul ischemic, ulcerațiile crurale, nodulii subcutanați, erupții buloase (forma pemfigoidă) etc. În unele cazuri se pot evidenția pete eritematoase la nivelul orofaringelui, care pot evolua spre ulcerații sau leziuni buloase.

MANIFESTĂRI ARTICULARE

Manifestările articulare în LED au o frecvență remarcabilă (îndeosebi la copii) și justifică din plin preocuparea reumatologiei pentru această boală. Sînt descrise trei forme clinice particulare: artralgiile simple migratoare și evanescente, care imită unele forme de reumatism acut, poliartrita subacută migratoare, cu hidartroză, și poliartrita cronică evolutivă, asemănătoare cu PR, de care se deosebește prin tendința mai redusă la realizarea deformărilor articulare. Formele avansate cu deformări simetrice și sindrom biologic mixt (FR și fenomen LE pozitiv) pun probleme dificile de încadrare nozologică și diagnostic diferențial: poliartrită lupică cu aspect reumatoid sau PR „malignă"?

Dintre manifestările paraarticulare, cel mai adesea sînt citate miopatia (miozita și miastenia) și sindromul canalului carpian.

MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE

Endocardita valvulară verucoasă abacteriană descrisă de LIBMAN și SACKS poate fi rareori diagnosticată clinic. Semnele stetacustice lipsesc, iar cînd sînt prezente (suflu sistolic apexian, sufluri diastolice), interpretarea lor trebuie făcută atent ținînd seama de antecedente și de cadrul clinic în care se manifestă.

Existența miocarditei trebuie suspectată atunci cînd bolnavul prezintă o tahicardie în disproporție cu febra. Dintre elementele sindromului miocardic, cele mai frecvente sînt: galopul ventricular și tulburările de ritm sau conducere. Aprecierea radiologică a dilatării inimii este dificilă din cauza pericarditei exsudative (71).

Pericardita exsudativă este citată ca și manifestarea cardiacă cea mai frecvent întîlnită în LED; între 74—100% din cazuri, pe diferite statistici.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia diferă în funcţie de caz, mergînd de la simple algii precordiale (care nu trebuie confundate cu cele determinate de o celulită abacteriană sau mediastinită) pînă la fenomene de tamponament cardiac. Ca şi în cazul PR, s-au citat forme de pericardită lupică, aparent primitive (sau „inaugurale"). Diagnosticul acestor cazuri este dificil, dar poate fi tranşat prin puncţia pericardică: lichid serofibrinos sau hemoragic în care se evidenţiază uneori celule LE.

Manifestările vasculare din cadrul LED îmbracă aspectul unei angeite de hipersensibilizare cu predominanţă viscerală, realizînd tablouri clinice polimorfe. Pe statistica lui DUBOIS şi TUFFANELLI (21), cauza majoră a mortalităţii a fost vasculita sistemului nervos central. Interesarea arterelor mezenterice, asemănătoare celei întîlnite în poliarterita nodoasă, este adesea responsabilă de complicaţiile necrotice, urmate de perforaţie. Alte manifestări vasculare întîlnite în LED sînt: fenomenul Raynaud, arterita vaselor mari (aortă, subclaviculară, umerală etc.) cu posibile complicaţii trofice, hipertensiunea arterială (datorată îndeosebi nefropatiei) etc.

MANIFESTĂRI PLEURO-PULMONARE

Pleurita sau pleurezia lupică se manifestă uneori de la începutul bolii cu simptomatologie discretă şi necaracteristică exceptînd extensiunea bilaterală, participarea parenchimului din vecinătate şi evoluţia trenantă, concomitent cu afectarea altor seroase (poliserozita sau boala lui Concato de origine lupică). Lichidul este un exsudat, deşi reacţia Rivalta poate fi ocazional negativă din cauza conţinutului redus de mucopolizaharide. Evidenţierea celulelor LE în sediment nu necesită tehnici de incubare ca şi în cazul sîngelui periferic sau medular.

Manifestările pulmonare caracteristice din cursul LED îmbracă aspectul pneumoniei lupice definită de DUBOIS şi TUFFANELLI (21) ca „infiltraţie pulmonară de etiologie vasculară persistentă timp de săptămîni sau luni şi care nu cedează decît la corticoterapie". Debutul acut poate simula, în unele cazuri, pneumonia lobară sau bronhopneumonia. Diseminările multifocale, urmate de fibroză interstiţială, pot realiza aspectul de pneumopatie colagenotică, descris de LUCHERINI. Examenul radiologic furnizează în general trei aspecte mai caracteristice: noduli submiliari, infiltrate unice sau multiple cu tendinţă la confluare şi fibroză „în fagure".

MANIFESTĂRI DIGESTIVE

Bolnavii cu LED prezintă o gamă largă de simptome din partea aparatului digestiv (dureri abdominale, diaree, greţuri, vărsături, fenomene ocluzive, hemoragice şi perforaţii de organ) datorate pe de o parte inflamaţiei şi, pe de altă parte, vasculitei. Se semnalează relativ frecvent asocierea bolii cu colita ulceroasă şi enterita regională Crohn.

Hepatomegalia discretă se întîlneşte în aproximativ o treime din cazurile de LED. Legat de afectarea hepatică din cursul bolii, se discută încă pe marginea încadrării nozologice a

Scanned with OKEN Scanner

așa-numitei hepatite „lupoide". Suferința se întîlnește cu predilecție la femei tinere evoluînd rapid, și cel mai adesea fatal, cu episoade icterice febrile și fenomene vasculare de insuficiență hepatică (teleangectazie stelată, eritem palmar). Biologic, pe lîngă hipergamaglobulinemia „caricaturală" și pozitivitatea fenomenului LE și a AAN, s-au descris reacții serologice, pentru sifilis fals pozitive și anticorpi antificat. Din punct de vedere histologic în hepatita „lupoidă" este prezent un infiltrat limfoplasmocitar cu origine în spațiul periportal și necroza parcelară progresivă a parenchimului *(piecemeal necrosis)*. Cu toate că această formă de hepatită are caracteristicile unei boli de natură autoimună și evoluează cu manifestări serologice întîlnite în LED, nu se poate face afirmația că ar reprezenta forma de manifestare a afectării hepatice din cadrul LED (27).

MANIFESTĂRI RENALE

Nefropatia lupică, cauza principală a mortalității pe majoritatea statisticilor, poate îmbrăca aspectul clinic al unei glomerulonefrite cu hipertensiune (50% din cazuri) sau a sindromului nefrotic pur (37). La examenul urinii, se evidențiază prezența proteinuriei (cu eliminare de gamaglobuline) și coexistența unor elemente în sediment (hematii, leucocite, cilindri și corpusculi birefringenți din esteri de colesterol), așa-numitul sediment „telescopic" al lui KRUPP.

Diagnosticul se bazează pe probe diferențiate de explorare funcțională renală, combinat cu puncția-biopsie, care permite evidențierea leziunilor caracteristice: glomeruli cu aspect de „ansă de sîrmă răsucită". Aceste investigații sînt uneori indispensabile întrucît fenomenul LE poate fi negativ (concomitent cu hipoglobulinemia) și nefropatia lupică îmbracă uneori o alură primitivă.

MANIFESTĂRI DIN PARTEA SISTEMULUI NERVOS

În această categorie se încadrează sindroamele meningeene și convulsive („epilepsia lupică"), accidentele vasculare cerebrale și manifestările poliradiculonevritice întîlnite în cursul evoluției LED (33, 65).

Leziunile oculare din cadrul bolii interesează mai cu seamă retina (exsudate, corpi citoizi) și se datorează, ca și cele de la nivelul sistemului nervos central și periferic, vasculitei.

NOSANCHUK și KIM (55) au putut evidenția, în astfel de cazuri, celule LE în lichidul cefalorahidian.

MANIFESTĂRI DIN PARTEA SÎNGELUI ȘI ORGANELOR HEMATOFORMATOARE

Adenopatia este întîlnită la aproximativ 2/3 dintre bolnavii cu LED. Ganglionii sînt de volum redus sau mediu, elastici, indolori și mobili. Splenomegalia este citată la 15—20% dintre bolnavi, fără elemente clinice caracteristice.

Anemia sideroprivă este relativ frecventă în cadrul LED și recunoaște, în mare, cauzele anemiei din cadrul altor boli inflamatoare cronice,

Scanned with OKEN Scanner

cum ar fi PR (9). Aproximativ 2—5% dintre bolnavi prezintă un aspect clinic și biologic de anemie hemolitică, datorată, de cele mai multe ori, prezenței aglutininelor incomplete la cald. Este de remarcat că testele Coombs pozitive sînt în general mult mai frecvente (25% din cazuri) decît anemia hemolitică demonstrabilă și că există cazuri de LED în care hemoliza apare fără anticorpi. Alte manifestări sanguine întîlnite în LED sînt: trombocitopenia și leucopenia (neutro — și/sau limfopenică).

DATE DE LABORATOR

LED este caracterizat printr-o multitudine de alterări biologice. În afara manifestărilor nespecifice (VSH accelerată, hiper-alfa-2-globulinemia, hipergamaglobulinemia, hiperfibrinogenemia) și a indicatorilor imunologici amintiți mai sus, evidențierea activității diferiților AAN este de mare importanță pentru diagnostic.

Prezența în serul bolnavilor cu LED a unor anticorpi de tipul IgG, capabili să reacționeze (auto-, izo- și heterolog) cu complexul AND-proteină, producînd alterări morfologice și structurale ale nucleului, este responsabilă de reproductibilitatea *in vitro* a fenomenului LE, considerat ca o reacție imunopatologică leucocitară. Nucleii alterați sînt sau nu supuși fagocitozei și realizează cele trei aspecte morfologice ale fenomenului LE *(Fig. 30):* celula LE propriu-zisă (fagocitoza unei mase nucleare unice de către un leucocit), rozeta lupică (fagocite dispuse în coroană în jurul unei mase nucleare) și corpii liberi omogenizați (nuclei alterați care nu au fost încă fagocitați). Cînd nucleul înglobat nu este omogenizat se vorbește de nucleofagocitoză (pseudo-

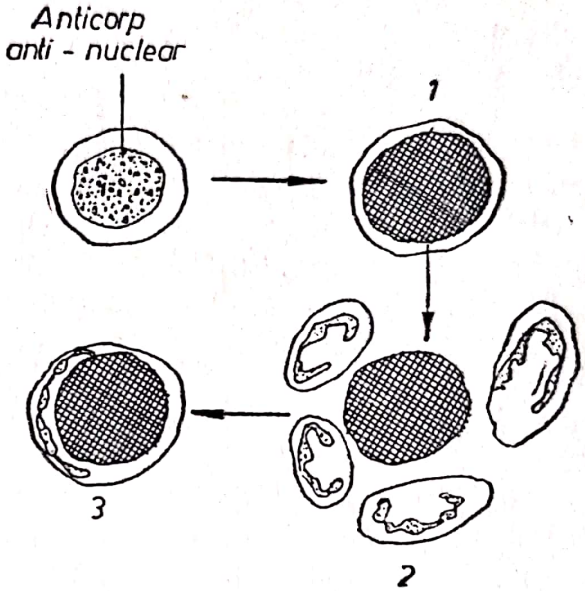


Fig. 30 **Aspectele morfologice principale ale fenomenului LE (schemă): 1) — corp liber omogenizat, 2) — rozetă lupică, 3) — celulă LE (după Boyle și Buchanan)**

celule LE sau *tart-cells),* aspectului nefiindu-i recunoscută valoarea diagnostică, cu toate că se pare că diferența față de celula LE este mai degrabă de ordin cantitativ decît calitativ.

În statisticile cele mai reprezentative, fenomenul LE a fost evidențiat în 90—100% din cazurile de LED netratat, cu condiția ca proba să fi fost repetată și efectuată cu o tehnică adecvată (29). Teste pozitive, cu o incidență în general redusă a celulelor LE pe preparate (așa-numita „micropozitivitate"), se întîlnesc în PR, alte colagenoze, unele hepatite și alergii la medicamente.

Metodele de evidențiere a fenomenului LE sînt directe sau indirecte, după cum se utilizează serul și leuco-

Scanned with OKEN Scanner

citele pacientului (autoloage) sau serul pacientului și suspensii leucocitare omoloage sau heteroloage.

• Testul direct cu sînge recoltat pe anticoagulant: 10 ml de sînge citratat sau heparinat sînt incubați, timp de 60′, la 37°, într-o eprubetă de calibru mare, apoi sînt centrifugați 5—10′ la 500—1000 r.p.m. Frotiurile din materialul recoltat de la nivelul stratului leucocitar se întind pe lamă și se colorează panoptic.

• Metoda coagulului (Zimmer și Hargraves): 10 ml de sînge venos sînt lăsați să coaguleze la temperatura camerei. Coagulul este triturat și trecut printr-o sită fină. Lichidul de filtrare este centrifugat și tratat ca și în proba precedentă.

• Metoda agitației (Dubois, modificată de Marmont): Se recoltează 10 ml de sînge într-o eprubetă cu pereții groși care conține 10 perle de sticlă și 100 u. de heparină. După ce se lasă la temperatura camerei, eprubeta se agită timp de 15′ pentru lizarea leucocitelor. Conținutul este centrifugat, după care se fac frotiuri ca și în probele precedente.

Testele de imunofluorescență permit evidențierea a patru tipuri de fluorescență nucleară:

• Tipul omogen cu nucleii prezentînd o fluorescență difuză și omogenă, similară cu alterarea caracteristică fenomenului LE (anticorp tip IgG anti ADN-proteină particulată);

• Tipul „pătat", cu numeroase agregate fluorescente răspîndite pe toată aria nucleară (anticorp tip IgM antiglicoproteină nucleară);

• Tipul nucleolar;

• Tipul marginal sau membranos (anticorp anti-ADN).

Dintre acestea, tipul marginal este considerat ca specific pentru LED (39), în timp ce celelalte se pot întîlni în PR, sclerodermie și alte boli.

Activitatea complementară a serului este net scăzută în LED, mai cu seamă în fazele de activitate ale bolii. Scăderea fracțiunilor C'_2 și C'_4 diferențiază LED față de sindroamele lupoide (41). Această particularitate biologică este în primul rînd expresia consumului de complement în cursul reacțiilor imune (reacție antigen-anticorp, fagocitoză etc.), deși există posibilitatea intervenției unor factori nespecifici cum ar fi sinteza redusă a unor fracțiuni alexice sau cataboliza-rea în exces și eliminarea lor pe cale renală.

Compontamentul diferit al probelor imunologice, în funcție de caz, i-a făcut pe TRON și BACH (79) să recomande o baterie de patru teste, utilă în diagnosticul și prognosticul LED: anticorpii anti-ADN nativ, nivelul C'_3, numărul rozetelor E și crioglobulinele.

Explorarea mediului sinovial în LED furnizează argumente pentru existența unui proces inflamator articular sever. Lichidul sinovial are vîscozitatea scăzută, reacționează cu cheag de mucină sărac în cadrul testului Ropes, prezintă hipercelularitate și ragocitoză marcată și activitate complementară scăzută, adeseori nulă. Ca și în alte colecții seroase, se pot evidenția și aici celule LE (46).

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul LED trebuie să țină seama de multitudinea manifestărilor clinice și biologice care pot apare în cursul evoluției bolii (7). Este meritul lui COHEN și colab. (14) de a fi elaborat sub egida ARA un sistem de

Scanned with OKEN Scanner

criterii codificate care poate fi util diagnosticului, atît în condiţii clinice cît şi în triajul epidemiologic. Aceste criterii, susceptibile de a fi îmbunătăţite, sînt prezentate în *tabelul nr. 14*.

Tabelul nr. 14

Criteriile lui Cohen pentru diagnosticul LED

1. Eritem facial (erupţie în formă de „fluture") : eritem difuz, plat sau elevat, extins la nivelul proeminenţelor malare şi/sau faţa dorsală a nasului, uneori unilateral.
2. Lupus discoid : plăci eritematoase elevate cu hiperkeratoză şi atrofie (mai ales în leziunile vechi) localizat în oricare regiune a corpului.
3. Fenomen Raynaud cu coloraţie în două faze a extremităţilor (rezultat din anamneză sau observaţie directă).
4. Alopecie : pierderea rapidă şi însemnată a părului la nivelul scalpului (rezultată din anamneză sau observaţie directă).
5. Fotosensibilitate : reacţie tegumentară neobişnuită după expunere la radiaţia solară (rezultată din anamneză sau observaţie directă).
6. Ulceraţii bucale sau nazofaringiene.
7. Artrită fără deformaţii : una sau mai multe articulaţii periferice afectate, cu oricare din următoarele criterii prezente în afara deformaţiilor :
   a) — durere la mişcare,
   b) — tumefiere
   c) — hidartroză
8. Celule LE : două sau mai multe aspecte caracteristice pe un singur preparat, sau un aspect caracteristic pe două preparate diferite (efectuate după un interval de timp) prin utilizarea uneia din tehnicile larg acceptate.
9. Reacţii serologice pentru lues pozitive pe un interval mai mare de 6 luni.
10. Proteinurie peste 3,5 g/24h
11. Deşeuri celulare.
12. Una sau ambele din următoarele :
    a) — pleurită (anamneză certă de pleurodinie, frecătură pleurală evidenţiată obiectiv, colecţie sau îngroşare pleurală la examenul radiologic),
    b) — pericardită (documentată prin examen obiectiv sau semne electrice).
13. Una sau ambele din următoarele :
    a) — psihoză,
    b) — convulsii (evidenţiate prin anamneză sau observaţie directă, dacă se poate exclude originea toxică : uremie sau medicamente).
14. Una sau mai multe din următoarele :
    a) — anemie hemolitică,
    b) — leucopenie sub 4.000/ml în două ocazii diferite
    c) — trombocitopenie sub 100.000

Prezenţa a cel puţin 4 criterii permite diagnosticul pozitiv de LED. Aprecierile făcute pe bază de computer au arătat că aplicarea lor stabileşte diagnosticul corect în 94—96% din cazurile evoluate şi, fapt deosebit de important, în 79% din cazurile aflate în primele 6 luni ale evoluţiei (50). Pe o statistică efectuată la Universitatea din Boston (70 cazuri), criteriile nr. 4—8 s-au dovedit a fi deosebit de relevante (15).

Scanned with OKEN Scanner

Modificînd criteriile autorilor englezi, CIOBANU și SUTEANU (13) propun o altă schemă pentru diagnosticul LED *(Tabelul nr. 15)*.

Tabelul nr. 15

Criterii pentru diagnosticul LED
1. Criteriu obligatoriu (O): VSH peste 20 mm/1 h 2. Criterii majore (M): a) — erupție caracteristică b) — leucopenie sub 5.000/mc c) — fenomen LE pozitiv d) — corpi hematoxilinici 3. Criterii minore (m): a) — artralgii sau hidartroză b) — serozită c) — febră peste 37,2° de două ori în 24 h d) — proteinurie e) — anticorpi antinucleari (anti-ADN sau antinucleoproteină) f) — falsă pozitivitate în R.B.W. g) — scăderea activității complementare serice
LED cert: 0 + 3M sau 0 + 2M + 2m; LED probabil: 0+ 2M sau 0 + 1M + 2m

LED este probabil cînd criteriul obligatoriu este asociat cu cel puțin două criterii majore (O+2M) sau cu un criteriu major și cel puțin două minore (O+1M+2m) și este cert cu criteriul obligatoriu și trei criterii majore (O+3M) sau două majore și două minore (O+2M+2m).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

LED poate fi confundat cu boli dintre cele mai diferite: reumatismul acut, endocardita bacteriană subacută, tuberculoza, nefropatiile, limfogranulomatoza malignă, anemiile hemolitice, purpura trombocitopenică esențială, lues, epilepsie, psihoze, bruceloză, febra tifoidă, poliarterita nodoasă, sclerodermia, dermatomiozita, sindromul Sjögren etc.

În practică, dificultatea principală constă în a diagnostica corect formele „de organ", clinic primitive, și de a diferenția LED față de unele cazuri de PR. În primul caz, criteriul de orientare este coexistența visceropatiei cu semne de artrită „suspectă" și pozitivitatea testelor imunologice (fenomenul LE, AAN). Diagnosticul diferențial față de PR „malignă" se bazează în primul rînd pe criteriul clinico-evolutiv.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția LED îmbracă aspecte diferite și uneori deconcertante (20). Se citează cazuri cu evoluție lentă, progresivă și prelungită, punctată de exacerbări acute sau subacute, și cazuri cu forme „hipermaligne" și evoluție fudroiantă. Este incontestabil că tratamentele actuale, și în primul rînd preparatele cortizonice și imunodepresoarele, au reușit să marcheze unele succese de ordin „tactic", contribuind la prelungirea supraviețuirii bolnavilor, fără să poată însă ameliora prognosticul letal cu scadență întîrziată. Moartea se datorează de obicei visceropatiei (nefropatie, leziunile sistemului nervos central), infecțiilor secundare sau complicațiilor terapeutice (25).

TRATAMENT

Obiectivul tratamentului în LED este prelungirea perioadei de supraviețuire a bolnavului prin obținerea de remisiuni îndelungate, clinice și biologice, complete sau incomplete. Mijloacele care stau la dispoziție în acest sens sînt în principal: corticoterapia, imunodepresoarele și antimalaricele de sinteză (22).

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA

Corticoterapia este considerată ca indicată de la început şi în doze suficiente în toate cazurile de LED aflate în faza activă a evoluţiei (74). Doza de atac este de 40—60 mg prednison / 24 h sau 15—30 mg triamcinolon / 24 h pentru adult, pînă la influenţarea netă a evoluţiei, după care doza se scade treptat (cu cîte 2,5—5 mg pe săptămînă). Doza de întreţinere se stabileşte prin tatonare şi se menţine, continuu sau cu intermitenţe, timp îndelungat, uneori pentru toată viaţa. În unele cazuri, cu activitate inflamatoare minimă, corticoterapia se poate întrerupe pentru ani de zile. Tendinţa actuală este de a asocia în această fază antimalarice de sinteză şi antiinflamatoarele (fenilbutazona, indometacina).

Doze mari de prednison (100—500 mg/24 h) sînt necesare pentru tratamentul de urgenţă al manifestărilor severe ale bolii de la nivelul sistemului nervos central (convulsiile sau psihoza) şi în formele supraacute ale LED *(acute lupus crisis* a lui HASERICK).

Există încă controverse cu privire la utilitatea şi oportunitatea corticoterapiei în nefropatia lupică. La majoritatea bolnavilor cu afectare renală moderată (leziuni glomerulare în focare) dozele uzuale, necesare pentru controlul manifestărilor sistemice (10—15 mg/24 h), se dovedesc suficiente. La cei cu leziuni renale severe şi difuze administrarea zilnică de 60—100 mg prednison nu influenţează semnificativ evoluţia. Se pare că atitudinea cea mai bună în această situaţie este tratamentul de durată, asociind corticoizi şi imunodepresoare (35, 43).

IMUNODEPRESOARELE

Medicaţia imunodepresoare se utilizează în tratamentul LED pe baze fiziopatologice şi farmacologice solide urmărind „suprimarea clonelor prohibite de imunocite intolerante“ (53), şi, pentru unele substanţe, efectul antiinflamator. Indicaţia lor principală, singure sau asociate corticoterapiei, o constituie formele de boală grave, rebele la tratament (11).

Azathioprina (*Imuran,* Burroughs-Wellcome), agent din grupul antipurinicelor, dotat cu proprietăţi imunodepresoare şi antiinflamatoare, a fost utilizat cu succes de către STEJNBOCK şi colab. (70) în doze de 2,5 mg/kg/24 h, timp de 1—4 ani, în asociaţie cu prednisonul la 16 bolnavi cu LED. Pacienţii astfel trataţi au supravieţuit comparativ mai mult decît grupul de control tratat numai cu prednison şi au prezentat în cursul evoluţiei o stare generală mai bună. Tratamentul cu azathioprină este indicat în mod deosebit în encefalopatia şi nefropatia lupică (30, 44).

Agenţii alchilanţi de tipul chlorambucilului *(Leukeran,* Burroughs-Wellcome) se utilizează cu succes în doză iniţială de 0,2 mg/kg/24 h. Alte substanţe din acest grup cum ar fi ciclofosfamida (*Endoxan,* Asta) se administrează în doze de 100—300 mg/24 h în cure prelungite de ani de zile (72).

ANTIMALARICE DE SINTEZĂ

Antimalaricele de sinteză sînt indicate îndeosebi în formele medii de boală cu afectare cutanată. De asemenea s-au dovedit utile în tratamentul de durată a cazurilor de LED cu activitate clinică şi biologică mo-

Scanned with OKEN Scanner

derată. Dozele zilnice uzuale sînt de 100—300 mg chinacrină, 250—500 mg clorochină și 400—1600 mg hidroxiclorochină.

MĂSURI GENERALE ȘI TRATAMENTE ADJUVANTE

Repausul la pat este indicat în perioadele acute. Regimul de activitate al bolnavului cu LED, aflat în perioadă de remisiune, va fi limitat, asigurînd o odihnă corespunzătoare în timpul zilei. Se va avea în vedere că factori ai mediului extern, cum ar fi expunerile la soare, infecțiile, *stress*-urile emoționale, sînt implicate uneori în acutizarea bolii. De regulă tratamentul cu antimalarice de sinteză ameliorează fotosensibilitatea.

Sarcina este contraindicată în primii 3 ani de la stabilirea diagnosticului. Ea va fi permisă numai dacă în acest interval de timp, bolnava s-a aflat într-o perioadă de remisiune continuă, menținută cu doze mici de prednison (sub 15 mg/24 h.).

Medicamentele citate ca avînd potențial de inducere a așa-numitelor „sindroame lupoide", ca și altele cu efect fotosensibilizant (neuroleptice, fenotiazinele), sînt contraindicate. De asemenea se vor evita: vaccinările, seroterapia și transfuziile de sînge sau plasmă (19).

Tratamentele adjuvante vizează acțiunile de protecție în cursul corticoterapiei și administrării antimalaricelor de sinteză în cură cronică, corectarea anemiei și tulburărilor de coagulare, evacuarea colecțiilor seroase, tratamentul insuficienței renale; al infecțiilor intercurente etc.

BIBLIOGRAFIE

1) ALARCON-SEGOVIA, D., *Drug-Induced Lupus Syndromes*, Mayo Clin. Proc., 1969, 44, 666—679.

2) BLOCK, S., WINFIELD, J., LOCKSHIN, M. D. etc., *Twin Studies in Systemic Lupus Erythematosus*, Abstr. Arthr. & Rheum., 1975, 18, 388.

3) BLOCK, S., LOCKSHIN, M. D., WINFIELD, J. B. etc., *Immunologic Observation on 9 Sets of Twins either Concordant or Discordant for Systemic Lupus Erythematosus*, Arthr. & Rheum., 1976, 19, 545—554.

4) BLOMGREN, S. E., CONDEMI, J. J., VAUGHAN, J. H., *Procainamide-Induced Lupus Erythematosus. Clinical and Laboratory Observations*, Amer. J. Med., 1972, 52, 338—348.

5) BOLOȘIU, H. D., *Semnificația patogenică și valoarea diagnostică a ragocitului sinovial în poliartrita reumatoidă*, Teză, I.M.F. Cluj, 1971.

6) BOLOȘIU, H. D., *Perspective în imunopatologie: infecțiile cu virusuri „lente"*, Viața Med., 1972, 19, 1045—1049.

7) BRUCKNER, I., PURICE, S., *Diagnosticul lupusului eritematos diseminat*, Med. Int., 1976, 19, 783—789.

8) BRUNNER, B. E., DAVIS, J. S., *Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus*, Bull. Rheum. Dis., 1976, 26, 854—861.

9) BUDMAN, D. R., STEINBERG, A. D., *Hematologic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus*, Ann. Int. Med., 1977, 86, 220—229.

10) BURCH, P. R. J., *Genetic Aspects of Rheumatic and Arthritic Diseases* in: DUTHIE, J. J. R., ALEXANDER, W. R. M., *Rheumatic Diseases*, University of Edinburgh Press, Edinburgh, 1968, 30—50.

Scanned with OKEN Scanner

38) HOWARD, E. J., BROWN, S. M., *Clofibrate Induced Antinuclear Factor and Lupus-Like Syndrome*, J.A.M.A., 1973, 226, 1358—1359.

39) HUGHES, G. R. V., COHEN, A. S., CHRISTIAN, C. L., *The Anti-DNA Activity in Systemic Lupus Erythematous*, Ann. Rheum. Dis., 1971, 30, 259—264.

40) JOKINEN, E. J., JANKALA, E. O., *Anti-Tissue Antibodies in Monozygotic Twins with Sytsemic Lupus Erythematosus*, Ann. Rheum. Dis., 1970, 29, 677—680.

41) KABOTH, U., NIEDREHUT, U., BRUNNER, G., *Serumkomplementfaktoren bei Pseudo-LE-Syndrome*, Deutsch. Med. Wschr., 1977, 102, 470—473.

42) KAHN, M. F., *Les frontières du lupus érithémateux*, Presse Méd., 1966, 74, 909—910.

43) KAMPF, D., BAETHKE, M., *Zur Therapie der Lupus-Nephritis mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva*, Deutsch. Med. Wschr., 1974, 99, 1420—1423.

44) KLINENBERG, J. R., BLUESTONE, R., CRACCHIOLO, A. etc., *The 1975 Annual Meeting of ARA*, Bull. Rheum. Dis., 1975, 26, 870—875.

45) KOWANO, K., MILLER, L., KIMMELSTIEL, P., *Virus-Like Structures in Systemic Lupus Erythematosus*, New Engl. J. Med., 1969, 281, 1228—1236.

46) LABOWITZ, R., SCHUMACHER, R. H., *Articular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*, Ann. Int. Med. 1971, 74, 911—921.

47) LARSSON, R., KARLSSON, K., MOLIN, L., *Spontaneous Systemic Lupus Erythematosus and Acetylator Type*, Acta Med. Scand., 1977, 201, 223—226.

48) LEON, S. A., GREEN, A., EHRLICH, G. E. etc., *Avidity of Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus*, Arthr. & Rheum., 1977, 20, 23—29.

49) LIBERMAN, E., HEUSER, E., HANSON, V. etc., *Identical 3-Year Old Twins with Systemic Lupus Erythematosus*, Arthr. & Rheum., 1968, 11, 22—32.

50) LIE, T. H., ROTHFIELD, N. F., *An Evaluation of the Preliminary Criteria for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus*, Arthr. & Rheum., 1972, 15, 532—534.

51) LIFSHAY, A., SIEGEL, M., *Birth Order and the Occurence of Systemic Lupus Erythematosus*, Arthr. & Rheum., 1963, 6, 70—74.

52) LONGHIN, S., *Progrese în patologia țesutului conjunctiv* — Consfătuirea „Patologia țesutului conjunctiv în dermatologie", Brașov, 22—23 sept. 1967.

53) MARMONT, A., *Lupus eritematoso-sistemico* in: INTROZZI, P., *Trattato Italiano di Medicina Interna*, S. Sansoni Ed., Firenze—Roma, 1966, 145—194.

54) MELLORS, R. C., AOKI, T., HUBNER, R. J., *Further Implications of Murine Leukemia-Like Virus in the Disorders of NZB Mice*, J. Exp. Med., 1969, 129, 1045—1056.

55) NOSANCHUK, J. S., KIM, C. W., *LE-Cells in Cerebrospinal Fluid*, J.A.M.A., 1976, 236, 2883—2884.

56) OGRYZLO, M. A., *Systemic Lupus Erythematosus* in: DUTHIE, J. J. R., ALEXANDER, W. R. M., *Rheumatic Diseases*, University of Edinburgh Press, Edinburgh, 1968, 190—203.

57) OLEINICK, A., MANTEL, N., *Familial Studies in Systemic Lupus Erythematosus*, J. Chron. Dis., 1969, 22, 617—624.

58) PATY, J. G., SIENKNECHT, C. W., TOWNES, A. S. etc., *Impaired Cell-Mediated Immunity in Systemic Lupus Erythematosus. A Controlled Study of 23 Unrelated Patients*, Amer. J. Med., 1975, 59, 769—779.

59) PERRY, H. M., *Late Toxicity of Hydralazine Resembling Systemic Lupus Erythematosus or Rheumatoid Arthritis*, Amer. J. Med., 1973, 54, 58—72.

60) PHILLIPS, P. E., CHRISTIAN, C. L., *Mixovirus Antibody Increases in Human Connective Tissue Diseases*, Science, 1970, 168, 982—983.

61) POLLACK, V. E., *Antinuclear Antibodies in Families of Patients with Systemic Lupus Erythematosus*, New Engl. J. Med., 1964, 271, 165—171.

62) PRAS, P., *Lupus érythémateux disseminé. Signes, diagnostic, traitement*, Rev. Méd. Alpes Fr., 1974, 3, 693—700.

63) PURICE, S., *Lupusul eritematos difuz* în: MESROBEANU, I., BERCEANU, ST.,

Scanned with OKEN Scanner

Imunobiologie, imunochimie, imunopatologie, Editura medicală, Bucureşti, 1975, 313—321.

64) RUBENS-DUVAL, A., KAPLAN, G., *Lésions vasculaires élémentaires de la synoviale,* Rev. Rhumat. 1968, 35, 365—371.

65) SENELICK, R. C., *Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus,* Texas Med., 1977, 73, 47—52.

66) SHARP, G. C., IRVIN, W. S., MAY, C. M. etc., *Association of Antibodies to Ribonucleoprotein and Sm Antigens with Mixed Connective Tissue Disease, Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases,* New Engl. J. Med., 1976, 295, 1149—1154.

67) SIEGEL, M., LEE, S. L., WIDELOCK, D. etc., *A Comparative Family Study of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus,* New Engl. J. Med., 1965, 273, 893—897.

68) SIEGEL, M., SEELENFREUND, M., *Racial and Social Factors in Systemic Lupus Erythematosus,* J.A.M.A., 1965, 191, 90—98.

69) SIEGEL, M., LEE, S. L., PERESS, N. S., *The Epidemiology of Drug-Induced Systemic Lupus Erythematosus,* Arthr. & Rheum., 1967, 10, 407—415.

70) STEJNBOCK, M., STEWART, A., DIAMOND, H., KAPLAN, D., *Azathioprine in the Treatament of Systemic Lupus Erythematosus,* Arthr. & Rheum., 1971, 14, 639—645.

71) STRAUER, B. E., BRUNE, I., SCHENK, H. etc., *Lupus Cardiomyopathy,* Amer. Heart. J., 1976, 92, 715—722.

72) STROESCU, O., CIOBANU, V., RAILEANU, I. etc., *Citostaticele în tratamentul bolii lupice,* Med. Int., 1967, 19, 845—855.

73) SUNDER, S. K., SHAH, A., *Constrictive Pericarditis in Procainamide-Induced LE-Syndrome,* Amer. J. Cardiol., 1975, 36, 960—962.

74) SUTEANU, S., CIOBANU, V., STROESCU, O. etc., *Tratamentul cortizonic al bolii lupice,* Med. Int., 1967, 19, 1091—1100.

75) SWARBRICK, E. T., GRAY, I. R., *Systemic Lupus Erythematosus During Treatment with Procainamide,* Brit. Heart J., 1972, 34, 284—288.

76) TAN, E. M., STOUGHTON, R. B., *Ultraviolet Light Induced Damage to DNA in Human Skin,* J. Invest. Dermatol., 1969, 52, 537—542.

77) THIVOLET, J., VERJUS, F., KRATCHKO, A., *Les facteurs héréditaires dans le lupus érythémateux disséminé,* Ann. Derm. Syph., 1964, 91, 361—378.

78) THOMPSON, M., *The Present Status of Steroid Treatment,* Practitioner, 1970, 205, 604—614.

79) TRON, F., BACH, J. F., *Tests immunologiques pour le diagnostic et pronostic du lupus érythemateux disséminé avant traitement,* Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 2573—2578.

80) UTSINGER, P. D., YOUNT, W. J., *PHA Response in Systemic Lupus Erythematosus,* J. Clin. Invest., 1977, 60, 626—638.

81) WINFIELD, J. B., KOFFLER, D., KUNKEL, H. G., *Developement of Antibodies to Ribonucleoprotein Following Short-Term Therapy with Procainamide,* Arthr. & Rheum., 1975, 18, 531—534.

82) ZIFF, M., *Viruses and the Connective Tissue Diseases,* Ann. Int. Med., 1971, 75, 951—958.

3.2. SCLERODERMIA DIFUZĂ

DEFINIŢIE, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

Sclerodermia difuză (SD) este o boală cronică de etiologie necunoscută, caracterizată prin scleroza şi indurarea pielii, însoţite de leziuni viscerale, îndeosebi ale tractului digestiv, plămînului şi rinichilor. Formele de sclerodermie localizată sau circumscrisă se caracterizează prin modificări cutanate calitativ identice şi absenţa determinărilor viscerale (ex-

cepție aproximativ 5% din cazuri care evoluează spre forma difuză) (1).

Sub numele de sindrom C.R.E.S.T se descrie o formă particulară a sclerodermiei care asociază: calcinoza, fenomenele vasomotoare de tip Raynaud, disfuncția esofagiană, scleroza cutanată restrînsă (sclerodactilie și afectarea feței) și teleangectazia (10, 35).

Boala este încadrată în grupul mare al colagenozelor majore, prezentînd în unele cazuri manifestări clinice și biologice similare celor din LED, polimiozită, PR și sindromul Sjögren. În literatura anglo-saxonă, SD este cunoscută sub denumirea de sclerozǎ sistemică difuză sau progresivă.

ETIOPATOGENIE

SD este o boală rară cu o prevalență mai crescută la femei (raportul între sexe 2/1) și cu tendința de a afecta ceva mai frecvent, ca dealtfel și LED, rasa neagră.

ROLUL FACTORILOR IMUNOLOGICI

În producerea SD, rolul factorilor imunologici nu este încă bine stabilit, cu toate că hipergamaglobulinemia și apariția unor autoanticorpi (FR sau AAN), în cursul evoluției bolii, sînt cunoscute. Incidența familială a manifestărilor clinice și a unor anomalii biologice, ca și asocierea ocazională a SD cu hipogamaglobulinemia, par să sugereze că tulburări în sinteza normală a gamaglobulinelor și o anumită reactivitate imunologică, genetic determinată, ar putea fi implicate în patogeneză (11).

Asemănarea cu unele manifestări cutanate, întîlnite în experimentele de tipul reacției grefonului contra gazdei *(runt disease)*, nu poate fi extrapolată omului, întrucît pînă în prezent nu s-au putut evidenția reactanți imunologici în țesuturile afectate. Se pare că modificările imunologice evidențiate în SD sînt mai degrabă un epifenomen decît o reacție autoimună cu potențial patogen tisular. Această interpretare este susținută de rezultatele experimentale ale lui WINKELSTEIN și colab. (44), care nu au putut evidenția nici o anomalie în răspunsul imun celular la bolnavii cu SD., testat *in vivo* ca și *in vitro*.

Cercetările recente ale lui KONDO și colab. (20) au arătat că unele antigene cutanate sînt capabile să stimuleze producerea de limfokine la bolnavii cu SD.

ROLUL FACTORILOR METABOLICI ȘI HORMONALI

Încercările de a demonstra intervenția unor anomalii metabolice primare în producerea leziunilor cutanate din SD au fost în general descurajatoare. Nu s-a putut dovedi creșterea cantității de colagen dermic sau alterări structurale ale fibrelor. Se pare totuși că studiile dinamice mai recente (22) au evidențiat o incorporare crescută a hexozelor și hexozaminelor și o diminuare a conținutului de hidroxiprolină în zonele cutanate afectate.

Modificări cutanate de tip sclerodermatos au fost observate la bolnavii cu sindrom carcinoid și niveluri crescute ale serotoninemiei. Pe de altă parte, medicamente cum ar fi methisergidul, care pot interfera cu metabolismul aminelor vasoactive, sînt cunoscute ca determinînd apariția fibrozei mediastinale sau retroperito-

Scanned with OKEN Scanner

neale difuze. În condiţii experimentale, injecţiile subcutanate de serotonină produc la animal şi om fibroze dermice circumscrise (14). Se presupune că nivelul crescut de serotonină ar putea rezulta din anomalii ale metabolismului triptofanului, care par să existe la bolnavii cu SD, judecînd după creşterea excreţiei urinare a unor metaboliţi ai acestui aminoacid.

Depozitarea sărurilor de calciu în leziunile din SD este interpretată ca un fenomen secundar şi nu corespunde nici unei tulburări primare în metabolismul calcic.

ALTE ASPECTE CU IMPLICAŢIE PATOGENICĂ

În anul 1946, HAXTHAUSEN a semnalat că autogrefele cutanate reciproce între zone indemne şi afectate de sclerodermie sînt urmate de o transformare a lor conformă cu starea teritoriului în care au fost plasate: grefele de piele sclerodermatoasă devin normale în teritoriul cutanat normal, şi invers. Această constatare aducea argumente pentru intervenţia unor factori locali în producerea bolii. Alte studii au infirmat rezultatele acestor experienţe arătînd, pe baza unor date clinice şi histologice că grefonul de piele normală devine sclerodermatos dacă este plasat în teritoriul afectat şi că grefa de piele sclerodermatoasă rămîne ca atare dacă este transferată într-o zonă cu piele indemnă. Concluzia este că afectarea pielii în SD este generalizată, ireversibilă şi reglată de factori extracutanaţi, dar nu oferă nici un indiciu asupra naturii acestora.

Aplicarea cariotipizării în SD a permis să se constate că o proporţie însemnată a bolnavilor prezintă mitoze anormale (26% din cazuri) şi anomalii cromozomiale de tipul fragmentelor acentrice, cromozomilor dicentrici sau inelari, translocaţii etc. (7,3% din cazuri) (8). Observaţii similare au fost făcute pe mai multe serii de bolnavi (26) şi chiar la rudele acestora, la care s-a constatat tendinţa marcată la fragilitate cromozomială (9). Ipotezele avansate pentru explicarea acestor fenomene (radiaţii, infecţie virală) nu sînt întru totul satisfăcătoare, dar aduc în discuţie apartenenţa SD la grupul bolilor autoimune cu componentă genetică. Intervenţia factorului actinic în producerea anomaliilor cromozomiale pare virtual exclusă de cercetările lui PAN şi colab. (31).

În sfîrşit, se semnalează asocieri frecvente ale SD cu neoplaziile, în special cancerul bronhopulmonar (28, 40), ceea ce ar aduce în discuţie problema încadrării unor cazuri de SD printre sindroamele paraneoplazice.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile anatomice din cadrul SD includ: scleroza sau fibroza, alterările vasculare, atrofia şi inflamaţia. Acestea apar îndeosebi la nivelul pielii, dar şi în unele organe interne (plămîn, rinichi, tubul digestiv, inimă).

Leziunile cutanate se caracterizează la început printr-o reacţie inflamatoare discretă (edem şi infiltrat leucocitar perivascular). Fibrele colagene cresc numeric, îşi modifică afinitatea tinctorială, devenind omogene, şi au tendinţa să se aglomereze în jurul vaselor (7). Atrofia epidermului, ştergerea papilelor dermice şi depozitele calcice cu tendinţă la ulcerare, completează tabloul histologic cutanat din cadrul SD.

La nivelul viscerelor se constată procese fibroase interstiţiale, atrofia

Scanned with OKEN Scanner

musculaturii netede și leziuni vasculare cum ar fi: fibroza intimală, proliferarea endotelială, hiperplazia tunicii medii și scleroza adventițială (14). În membrana sinovială se constată depozite superficiale de fibrină, o ușoară proliferare a stratului bordant (care pare a fi format dintr-un țesut conjunctiv imatur), infiltrație inflamatoare redusă și leziuni vasculare de tip obstructiv (39).

TABLOUL CLINIC ȘI MODIFICĂRILE RADIOLOGICE

Debutul SD este insidios și se situează de obicei în decada a 4-a și a 5-a de viață. Cei mai mulți dintre bolnavi prezintă, ca semne inițiale, fenomene vasomotoare ale extremităților de tip Raynaud și dureri articulare. Astenia și subfebrilitățile pot face parte din tabloul general al debutului.

MANIFESTĂRILE CUTANATE

Primele manifestări cutanate din cadrul SD apar la nivelul mîinilor și a feței, fiind descrise de către bolnavi ca senzație de „piele întinsă", care, uneori, limitează mișcările, implicînd expresia mimică și abilitatea mîinii.

În stadiile mai evoluate, SD poate fi recunoscută cu ușurință pe baza aspectului scleroatrofic al tegumentului: piele subțiată, netedă, lucioasă, de culoarea ivoriului vechi, care se lasă cu greu pliată pe planurile profunde, de care pare aderentă, și oferă, la palpare, o senzație pergamentoasă. Modificările descrise manifestă predilecție pentru regiunile extensoare și au tendință la generalizare (16).

La nivelul mîinilor, modificările cutanate sînt precoce și caracteristice: degetele sînt subțiate, mai ales spre

Fig. 31 Faciesul în sclerodermie

extremitatea distală, cu mobilitate redusă, uneori fixate în semiflexie (mîna „în gheară"). La realizarea acestui aspect contribuie artropatia, retracția aponevrozei palmare și acroosteoliza. Deosebit de evocatoare sînt ulcerațiile pulpei degetelor, precedate de un interval mai lung cu manifestări vasomotoare de tip Raynaud (32).

Fața bolnavilor cu SD prezintă de asemenea modificări caracteristice. Cutele feței sînt șterse, ridurile dispărute și mișcările mimice devin limitate; bolnavii prezintă un aspect inexpresiv, așa-numita față de „mască" sau de „icoană bizantină". În formele mai severe se observă subțierea buzelor și nasului, dificultate la deschiderea gurii (microstomie) și ectropion, modificări care, în ansamblu, realizează un aspect descris ca facies de „pasăre de pradă" *(Fig. 31).*

Scanned with OKEN Scanner

Extinderea sclerozei dermice la trunchi şi membre poate realiza, în faze avansate ale evoluţiei, limitarea mişcărilor şi a ampliaţiunilor cutiei toracice în actul respiraţiei (aspect de „cuirasă").

Alte manifestări cutanate ale SD sînt: tulburările de pigmentare (vitiligo sau hiperpigmentare), teleangectazii (uneori cu aspect stelat), căderea părului în ariile afectate datorat calcifierii insulare a tegumentului şi ţesutului celular subcutanat (sindromul Thibierge-Weisenbach).

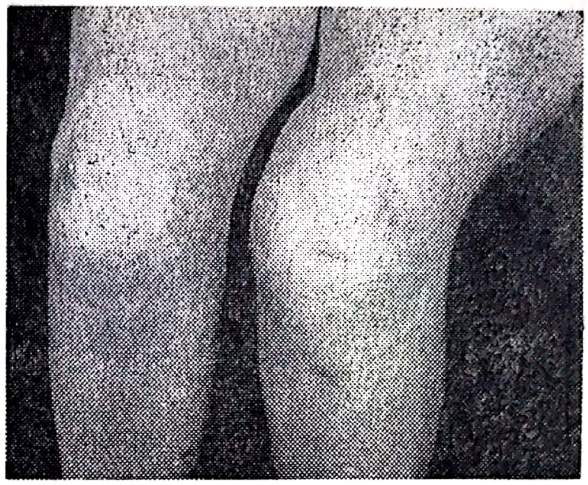


Fig. 32 Sclerodermie difuză. Artrita genunchilor

MANIFESTĂRILE OSTEOARTICULARE

Se întîlnesc în SD cu o frecvenţă de 50—60% şi se prezintă sub două aspecte: artralgiile simple şi poliartrită cronică (38).

Artralgiile simple sînt precoce, frecvente şi puţin intense, manifestînd tendinţa la afectarea articulaţiilor mari ale membrelor. Uneori sînt însoţite de fenomene inflamatoare moderate, persistînd, cu caracter fix sau migrator, între 6 luni şi 2 ani, şi dispar fără să lase sechele. Examenul radiologic oferă relaţii normale.

Poliartritele cronice se întîlnesc mai rar (1/3 din cazuri) şi însoţesc stadiile evolutive mai avansate cu manifestări cutanate şi viscerale evidente. Din punct de vedere clinic, elementele caracteristice sînt: localizarea predilectă la nivelul articulaţiilor mari *(Fig. 32)*, discreţia semnelor inflamatoare şi dureroase, absenţa deformărilor şi proceselor destructive articulare, chiar după ani de evoluţie, lipsa nodulilor subcutanaţi, la care se adaugă modificările radiologice articulare discrete (îngustarea spaţiului, osteoporoză, osteoliză).

În unele cazuri, artrita din SD este asemănătoare clinic cu cea din PR: afectarea simetrică a articulaţiilor mici (îngroşare sinovială, deviere cubitală, teste pozitive pentru FR), ceea ce face diagnosticul diferenţial dificil, mai ales faţă de unele forme de PR care pot evolua cu sclerodactilie (19). MATCHEY şi BUDMANN (24) vorbesc de forma „reumatoidă" şi „lupoidă" a artropatiei din SD, ultima manifestîndu-se clinic sub forma poliartritei febrile.

Au fost observate cazuri de SD cu noduli subcutanaţi şi tendinoşi (3).

Modificările osoase din cadrul bolii sînt reprezentate de osteoporoza juxtaepifizară (predominant la nive-

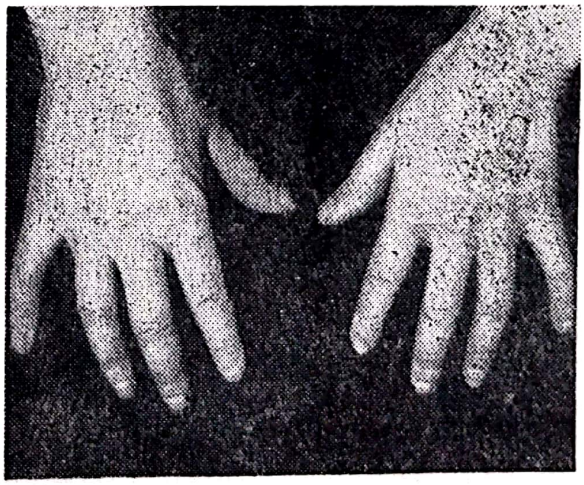


Fig. 33 Mîinile în sclerodermia difuză. Aspect datorat acroosteolizei

Scanned with OKEN Scanner

lul extremităților, coexistînd cu modificările vasomotoare) și fenomene de resorbție osoasă, localizate de obicei la nivelul ultimei falange (acroosteoliză) *(Fig. 33)*, care realizează aspecte mutilante ale mîinii.

MANIFESTĂRILE VISCERALE

Manifestările din partea tubului digestiv sînt întîlnite frecvent în SD. În două treimi din cazuri, esofagul este sediul unor tulburări anatomice și funcționale, care se evidențiază clinic (disfagie) și mai ales radiologic (hipoperistaltism, atonie, rigiditate cu aspectul clasic în „tub de sticlă") (13, 21). Suferința intestinului subțire și gros în cursul SD se manifestă prin dureri abdominale, vărsături, diaree alternînd cu constipație, fenomene ocluzive și semne de malabsorbție.

Boala poate fi însoțită în cursul evoluției de o multitudine de simptome din partea aparatului respirator (45): dispnee, tuse cu expectorație (uneori hemoptizie), dureri de tip pleural. Modificările obiective sînt relativ sărace. La examenul radiologic se pot evidenția semne de fibroză interstițială extensivă, noduli cu localizare predominant bazală și formații chistice vizibile, îndeosebi paravertebral. Probele funcționale indică de obicei o disfuncție ventilatoare restrictivă și diminuarea capacității de difuzare a gazelor (29).

Pentru GUTTADAURIA și colab. (12) afectarea bronhiolelor, întîlnită la 42% din cazuri, este cel mai fidel indicator al determinării pulmonare din SD, putînd fi întîlnită și pe lîngă un examen radiologic normal.

Suferința renală din cadrul SD se manifestă la început prin proteinurie și hematurie, pentru ca ulterior să se dezvolte rapid o hipertensiune arterială, însoțită de fenomene de insuficiență renală.

Alte manifestări organice întîlnite în cursul SD interesează inima (6, 25) și vasele periferice (30), mușchii scheletici (4), organele de simț, nervii periferici, glandele salivare și lacrimale. Se semnalează anemii hemolitice autoimune (17, 36, 42) și asocierea cu unele hepatopatii cronice.

De obicei scleroza cutanată precede cu ani de zile instalarea visceropatiei. Totuși s-au citat manifestări clinice, anatomopatologice sau funcționale din partea unor aparate și sisteme (esofag, plămîn etc.) care preced, în timp, apariția modificărilor cutanate sau evoluează fără semne tegumentare clinic decelabile (așa-numita SD „fără sclerodermie" sau formele viscerale pure) (27,34).

DATE DE LABORATOR

Nu s-au putut pune în evidență manifestări biologice caracteristice SD. VSH este normală la 1/3 din cazuri și moderat sau intens accelerată la restul bolnavilor. Disproteinemia se manifestă în cursul bolii, îndeosebi prin hipergamaglobulinemie și mai rar hiperalfa-1- sau hiperalfa-2-globulinemie (26).

Aproximativ 35—49% din cazuri prezintă teste pozitive pentru depistarea FR (33) la titru mic și îndeosebi în reacția de tip F-II, fără vreo relație certă cu prezența, gravitatea sau forma „reumatoidă" a manifestărilor articulare. AAN responsabili de imunofluorescența de tip „pătat" sau nucleolar sînt foarte adesea întîlniți în serul bolnavilor cu SD (37). Alte anomalii imunologice semnalate sînt: anticorpii antimitocondrii și antimușchi

Scanned with OKEN Scanner

neted, prezența crioglobulinelor, false reacții pozitive pentru lues etc.

Lichidul sinovial are vîscozitatea scăzută și este sărac în elemente celulare (sub 1000 celule/mmc.), în majoritate mononucleare (39).

DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul pozitiv al SD se bazează pe coexistența manifestărilor cutanate cu leziunile viscerale. De mare utilitate se dovedesc investigațiile complementare: biopsia cutanată și examenul radiologic al esofagului, care poate oferi informații valoroase, chiar în absența manifestărilor clinice din partea organului. Diagnosticul formelor zise „viscerale pure" este de regulă dificil.

În practică, SD trebuie diferențiată de PR, LED, formele localizate ale sclerodermiei și așa-numitele stări sclerodermiforme.

Artropatia din PR, spre deosebire de forma „reumatoidă" a SD, prezintă semne inflamatoare evidente de la început și evoluează spre deformări caracteristice. De asemenea lipsește resorbția osoasă. Manifestările clinice care pot preta la confuzii țin de precocitatea manifestărilor de tip Raynaud și de sclerodactilia, care poate fi prezentă la unii bolnavi cu PR.

LED poate fi diferențiat de forma „lupoidă" a SD pe baza naturii și aspectului diferit al semnelor cutanate și severitatea sau răspîndirea visceropatiei. Evidențierea fenomenului LE nu exclude diagnosticul de SD.

Formele localizate (sclerodermia în plăci sau *morphea* în bandă, anulară etc.) sau regionale ale sclerodermiei evoluează benign, fără atingerea viscerală, și pot fi ușor individualizate pe baza criteriului de limitare a extensiei induratiei tegumentare.

Stările sclerodermiforme, care pot imita o SD, sînt foarte numeroase dar depășesc cadrul reumatologiei fiind de domeniul dermatologiei. Recent, THIVOLET (43) le-a consacrat o excelentă punere la punct.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Cu excepția formelor acute rapid mortale (SD „malignă"), boala evoluează de obicei lent și progresiv pe o durată de mai mulți ani, dar prognosticul ei îndepărtat rămîne întotdeauna extrem de rezervat. Răspîndirea sclerozei la nivelul regiunilor din ce în ce mai largi, participarea planurilor subiacente (musculotendinoase) și a articulațiilor, grevează uneori bolnavii cu limitări funcționale motoare severe. Notabile, sub acest aspect, sînt deformările mutilante fixate ale mîinii, microstomia avansată, care poate face alimentația dificilă, și prinderea cutiei toracice într-o carapace de tegument scleros, care împiedică mecanica respiratoare.

Dacă prognosticul funcțional depinde de gravitatea și întinderea modificărilor cutanate, cel vital este strîns legat de evoluția visceropatiei. Apariția sclerozei pulmonare difuze și a nefropatiei cu hipertensiune expune bolnavul insuficienței respiratorii și renale, cu prognostic fatal, într-un interval mai mult sau mai puțin lung. Bolnavii cu semne radiologice de afectare a intestinului subțire își pierd viața într-un interval variabil de la cîteva luni pînă la 3 ani cu fenomene de ocluzie intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Tratamentul SD dă rezultate slabe. Nu există încă un medicament care să-și fi dovedit în mod net eficacitatea în tratamentul bolii.

Vasodilatatoarele se utilizează numai în cazurile incipiente cu sindrom Raynaud, întrucît în formele avansate există riscul de a agrava tulburările circulatoare la nivelul plămînului, inimii și rinichiului. Rezerpina *(Hiposerpil)*, în doze de 0,5—1,5 mg, administrată pe cale intraarterială, poate da rezultate favorabile și de durată (41). Perfuziile de dextran, cu greutatea moleculară mică *(Dextran — 40)*, au un efect discutabil și pot provoca sau agrava o insuficiență renală (23). Intervențiile chirurgicale pe simpatic sînt astăzi aproape complet abandonate.

Antimalaricele de sinteză, îndeosebi hidroxiclorochina (*Plaquenil*, Winthrope), în doze cotidiene de 600 mg, manifestă un efect favorabil asupra artropatiei sclerodermice. Griseofulvina poate avea un efect favorabil asupra bolii și se utilizează în doze de 750—1000 mg/24 h (5).

Corticoterapia a fost incriminată în producerea agravărilor în SD, totuși se pare că reprezintă singurul mijloc de a influența, într-o oarecare măsură, scleroza cutanată, artropatia și modificările pulmonare. Preparatul de elecție este prednisonul, în doză de 40—80 mg/24 h. Nu se recomandă triamcinolonul sau dexametazonul, din cauza nocivității cunoscute față de mușchi și os.

Rezultatele obținute cu ajutorul imunodepresoarelor nu justifică riscurile tratamentului. Cu toate că JANSEN și colab. (18) au raportat efecte favorabile cu azathioprină (*Imuran*, Burroughs-Wellcome), în doză zilnică de 150 mg, studiile comparative cu *placebo* nu au fost concludente pentru vreun beneficiu substanțial. SAPORTA și colab. (38) nu obțin rezultate în tratamentul de durată al SD cu trei agenți imunodepresori comuni: chlorambucil *(Leukeran*, Burroughs-Wellcome) 0,2 mg/kg/24 h, ciclofosfamidă (*Endoxan*, Asta) 3 mg/24 h și azathioprină 2,5—3 mg/24 h.

Alte medicamente utilizate în încercarea de a influența evoluția SD sînt: acidul epsilon-aminocaproic (EACA), D-penicilamina, hormonii sexuali, trimetilcolchicina etc. Studiile recente lasă să se întrevadă perspective încurajatoare în utilizarea para-aminobenzoatului de potasiu și a beta-aminopropionitrilului (2). HERBAI și colab. (15) semnalează, recent, efectul favorabil asupra manifestărilor cutanate, rigidității articulare și musculare și a capacității respiratorii a unui derivat difenil-etilen al stilbestrolului, ciclofenul (*Sexovid*, AB Ferrosan), în 6 cazuri de SD.

BIBLIOGRAFIE

1) BELAICH, S., *Les sclérodermies localisées: place dans la maladie sclérodermateuse*, Rev. Prat., 1975, 25, 1947—1955.

2) BOYLE, J. A., BUCHANAN, W. W., *Clinical Rheumatology*, Blackwell Sci. Publ., Oxford — Edinburgh, 1971, 486—506.

29) MOULIN, G., BRUNE, J., ARNAUD, A., *La fonction respiratoire dans la sclérodermie,* Ann. Derm. Syphil., 1970, 97, 375—380.

30) NORTON, W. L., NARDO, J. M., *Vascular Disease in Progressive Systemic Sclerosis,* Ann. Int. Med., 1970, 73, 317—324.

31) PAN, S. F., RODNAN, G. P., DEUTSCH, M., WALD, N., *Chromosomal Abnormalities in Progressive Systemic Sclerosis with Consideration of Radiation Effects,* J. Lab. Clin. Med., 1975, 86, 300—308.

32) PINTEA, G., GEORGESCU, A., GHENOIU, O. etc., *Sclerodermia* în: *Studii și instructaje de reumatologie,* Editura medicală, București, 1967, 147—160.

33) RODNAN, G. P., *The Nature of Joint Involvement in Progressive Systemic Sclerosis,* Ann. Int. Med., 1962, 56, 462—439.

34) RODNAN, G. P., FENNELL, R. H., *Progressive Systemic Sclerosis Sine Scleroderma,* J.A.M.A., 1962, 180, 665—668.

35) RODNAN, G. P., MEDSGER, T. A., BUCKINGHAM, R. B., *Progressive Systemic Sclerosis — CREST Syndrome,* Abstr. Arthr. & Rheum., 1975, 18. 423.

36) ROSENTHAL, D. S., SACK, B., *Autoimmune Hemolytic Anemia in Scleroderma,* J.A.M.A., 1971, 216, 2011—2013.

37) ROTHFIELD, N. F., RODNAN, G. P., *Serum Antinuclear Antibodies in Progressive Systemic Sclerosis,* Arthr. & Rheum., 1968, 11, 607—617.

38) SAPORTA, L., GODEAU, P., DELRIEU, F., DELBARRE, F., *La sclérodermie généralisée. Traitement par les immunosuppresseurs,* Nouv. Presse Méd., 1972, 1, 1929—1930.

39) SCHUMACHER, R. H., *Joint Involvement in Progressive Systemic Sclerosis,* Amer. J. Clin. Path., 1973, 60, 593—600.

40) SEIGNON, B., CAULET, T., HOPFNER, C., GOUDEON, J., *Sclérodermie et cancer alveolaire pulmonaire,* Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 903—911.

41) SIEGEL, R. C., FRIES, J. F., *Intra-Arterialy Administred Reserpine and Saline in Scleroderma,* Arch. Int. Med., 1974, 134, 515—517.

42) SUMITHRAN, E., *Progressive Systemic Sclerosis and Autoimmune Hemolyitic Anemia,* Postgrad. Med. J., 1976, 52, 173—176.

43) THIVOLET, J., *Pseudosclérodermies et états sclérodermiformes,* Rev. Prat., 1975, 25, 1959—1963.

44) WINKELSTEIN, A., RODNAN, G. P., HEILMAN, D. J., *Cellular Immunity in Progressive Systemic Sclerosis,* Ann. Rheum. Dis., 1972, 31, 126—128.

45) ZWI, S., PLIT, M., GOLDMAN, H. I., SOLOMON, A., *The Lung in Progressive Systemic Sclerosis,* South. Afr. Med. J., 1969, 43, 429—433.

3.3. POLIMIOZITA

DEFINIȚIE, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

Termenul de polimiozită (PM) definește un sindrom anatomoclinic în care elementul principal este reprezentat de astenia musculară, la care se adaugă adesea durerile și contractura, atrofia și manifestările caracteristice afectării inflamatoare a țesutului conjunctiv în ansamblu. Definiția acoperă și cazurile care evoluează cu manifestări cutanate evidente, descrise sub numele de dermatomiozită (DM), care poate fi considerat ca

Scanned with OKEN Scanner

sinonim, dar exclude polimialgia reumatică.

După BARWICK şi WALTON (4), sindromul polimiozitic include:

- PM propriu-zisă (35%), caracterizat prin apariţia aproape exclusivă la vîrsta adultului, afectarea simetrică a musculaturii membrelor şi trunchiului, fără semne de dermatită.
- DM propriu-zisă (35%) cu predominanţă la sexul feminin şi posibilitate de apariţie în copilărie, în care coexistă semne de afectare musculară şi cutanată;
- PM sau DM cu manifestări de colagenoză (10%), cum ar fi LED, PR, sclerodermia sau sindromul Sjögren;
- PM sau DM cu tumori maligne (20%), îndeosebi carcinoame bronhopulmonare, ale sînului, stomacului şi organelor genitale feminine.

ETIOPATOGENIE

Etiologia PM este necunoscută.

Asocierea relativ frecventă a altor colagenoze şi a neoplaziilor la tabloul clinic sugerează posibilitatea intervenţiei unei verigi imunologice. Ca şi în cazul LED s-a întrevăzut participarea la patogeneză a unor factori ereditari (agregare familială incertă) şi a unora peristatici de natură radiantă, farmacologică sau infecţioasă (15). Ultima posibilitate este susţinută de observaţiile lui LANDRY şi WINKELMANN (14) care au constatat incluziuni tubulare intracitoplasmatice (virale?) în dermul bolnavilor cu DM, dar nu şi la cei cu PM propriu-zisă.

Cercetările serologice nu au putut evidenţia cu certitudine prezenţa anticorpilor circulanţi, reactivi faţă de antigene ale muşchiului striat. Totuşi CURRIE (9, 10) a reuşit să dovedească o incidenţă mare a transformării blastice a limfocitelor în prezenţa antigenelor musculare, precum şi efectul citotoxic al limfocitelor provenite de la bolnavi cu PM în culturile de muşchi sau alte ţesuturi. Aceste observaţii argumentează pentru intervenţia mecanismelor de tipul hipersensibilităţii întîrziate în patogenia PM. Injectarea cobailor cu extracte musculare heteroloage în adjuvant Freund a determinat apariţia unei miozite generalizate asemănătoare PM umane (11).

Recent, WOLFE şi colab. (22) au găsit în serul bolnavilor cu PM un anticorp IgG, cu reactivitate imunologică încrucişată faţă de extractul nuclear din timusul de viţel (60% din cazuri). Manifestarea pare să fie caracteristică, pentru că nu a mai fost întîlnită în alte boli.

Rolul timusului în producerea PM se poate întrevedea prin prisma asemănărilor cu *miasthenia gravis* şi a datelor de patologie comparată. *Paraomys natalensis*, un rozător african, dezvoltă în mod spontan timoame asociate cu PM, miocardită şi anticorpi circulanţi antimuşchi (19).

Asocierea PM sau DM cu neoplaziile recunoaşte probabil o bază imunologică (reacţie imună încrucişată declanşată de antigene tumorale similare celor din muşchi). ALEXANDER şi FOREMAN (1) au demonstrat în serul bolnavilor un titru ridicat al anticorpilor fixatori de complement faţă de antigene din tumoarea autoloagă.

Scanned with OKEN Scanner

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile musculare din cadrul PM se caracterizează prin: necroza focală a fibrelor, infiltrație limfoplasmocitară cu tendință la dispoziție perivasculară, fibroză interstițială și variații considerabile în dimensiunea fibrelor. Aceste modificări au tendința să se localizeze le periferia fasciculelor musculare și diferă semnificativ de cele din alte colagenoze (unde lipsește alterarea primară a fibrelor) sau din miopatiile primare (unde lipsește infiltratul inflamator interstițial important) (12).

La nivelul pielii se constată: atrofia epidermului, edem al stratului bazal, infiltrație cu celule inflamatoare de tip cronic în derm și zone de degenerescență fibrinoidă.

TABLOUL CLINIC

MANIFESTĂRILE MUSCULARE

Manifestările musculare din cadrul PM se instalează de obicei lent, progresiv și sînt prezente încă de la debut. Simptomul inițial este astenia musculară progresivă, însoțită ocazional de mialgii. Primele grupuri musculare afectate sînt cele ale centurii pelviene și coapsei, bolnavii prezentînd tulburări de mers (în special la urcarea scărilor) și dificultate la ridicarea de pe scaun. Treptat suferința începe să se răspîndească la mușchii centurii scapulare și cefei (bolnavul are dificultate la ridicarea brațelor) și există posibilitatea interesării progresive a faringelui (disfagie, tulburări de deglutiție), mușchilor respiratori, inclusiv a diafragmului și a grupurilar distale de la nivelul membrelor (predominant abductorii la membrele inferioare și extensorii la membrele superioare) (13).

La examenul obiectiv se constată o atrofie a masei musculare, la nivelul căreia se pot observa sau palpa zone mai indurate. Tumefierea mușchilor este întîlnită rar, mai ales în formele acute ale PM. Reflexele osteo-tendinoase sînt diminuate. În stadiile avansate apare retracția și contractura musculară, care accentuează invaliditatea bolnavilor (2).

MANIFESTĂRILE CUTANATE

Manifestările cutanate sînt prezentate concomitent cu cele musculare în DM, considerată a fi o formă clinică a sindromului polimiozitic.

Manifestarea tipică este erupția de culoare roșie-liliachie (heliotropă) însoțită de edem, răspîndită la nivelul feței, gîtului, umerilor, porțiunii superioare a toracelui și a brațelor. Edemul pleoapei superioare, cu o colorație liliachie, dată de staza în vasele teleangectatice, este considerat patognomonic pentru DM. În regiunile tegumentare afectate se pot suprapune, în unele cazuri, pete eritematoase și teleangectazii, care însă se pot întîlni izolate și în alte regiuni: coate, genunchi, maleolele interne și, în general la nivelul suprafețelor extensoare. Se remarcă sensibilitatea bolnavilor cu DM față de radiația solară.

În stadii mai avansate sînt descrise aspecte cutanate polimorfe: atrofie „papiracee" insulară, erupții buloase sau hiperkeratozice, tulburări de pigmentare, ulcerații urmate de cicatrici (în zonele eritematoase), calcifieri, induratii de tip sclerodermatos (așa-numita „sclerodermatomiozită") etc.

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRI ARTICULARE

Manifestările articulare apar în aproximativ o treime din cazurile de PM sau DM putînd preceda cu luni de zile instalarea fenomenelor musculare şi/sau cutanate. Se descriu două forme de manifestare a artritei: forma acută sau subacută tranzitoare, cu tendinţă la interesarea articulaţiilor mici ale mîinilor şi a genunchilor, şi forma „reumatoidă" cu evoluţie cronică, progresivă şi deformantă (6).

ALTE MANIFESTĂRI

În cadrul PM se mai întîlnesc: fenomenul Raynaud, miocardita, fibroza pulmonară difuză, cu sau fără semne de pneumonită, afectarea esofagului şi intestinului, proteinuria ca expresie a determinărilor renale etc.

Neoplasmele sînt de aproximativ 5 ori mai frecvente la bolnavii cu DM (îndeosebi tumorile stomacului şi ale ovarului). Într-o recentă revistă a literaturii, BARNES (3) constată că bolnavii cu această interesantă asociaţie sînt mai vîrstnici decît seria cu DM şi mai tineri decît cei cu neoplasm izolat, dar nu poate stabili nici un alt criteriu, clinic, biologic sau terapeutic de diferenţiere. Deocamdată DM poate fi considerată ca avînd valoarea unui „semnal" precoce în neoplasme şi adesea constituie un element de prognostic încă şi mai puţin favorabil la aceşti bolnavi.

DATE DE LABORATOR

Bolnavii cu PM prezintă de obicei o VSH accelerată, cu valoare de indicator al stării inflamatoare şi semnificaţie prognostică. Cei mai mulţi pacienţi prezintă hipergamaglobulinemie de tip policlonal. Dintre testele imunologice, rezultate pozitive se obţin în cercetarea FR şi a AAN, prin tehnica imunofluorescenţei. Fenomenul LE este, de obicei, negativ iar anticorpii antimuşchi nu sînt semnificativ mai frecvent evidenţiabili decît în alte boli cu determinare leziona1ă musculară, reprezentînd mai probabil mărturii ale unei reacţii imune secundare.

Sindromul muscular biologic este caracterizat prin hipercreatinemie uneori importantă, mioglobinurie şi creşterea activităţii serice a unor enzime cum ar fi aldolaza şi transaminazele. Electromiograma este modificată în sensul triadei descrisă de PEARSON (16): fibrilaţie spontană, salve repetate de potenţiale de acţiune şi complexe polifazice.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv al PM se bazează pe datele clinice şi investigaţiile complementare, dintre care esenţiale sînt biopsia musculară şi electromiografia. Avînd în vedere că leziunile musculare sînt inegal distribuite este important să se respecte cîteva condiţii în utilizarea metodei bioptice: a) recoltarea să se facă prin prelevare chirurgicală de preferinţă din muşchii afectaţi clinic (eventual cu controlul electromiografic), b) să se evite zonele în care s-au efectuat tratamente sau explorări instrumentale şi c) fragmentele prelevate să fie suficient de mari pentru ca prin prelucrare să nu se bulverseze arhitectura fibrelor.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Distrofia musculară progresivă, în lipsa argumentelor de anamneză familială, poate pune probleme de diagnostic diferențial față de PM, mai ales că astenia și tendința la afectarea grupurilor proximale este comună celor două boli. Argumentele de diferențiere în favoarea distrofiei musculare sînt: evoluția progresivă fără remisiuni și recăderi, lipsa de efect a corticoizilor și aspectul histopatologic caracteristic (21).

Miopatia tireotoxică și miopatia cortizonică se diferențiază relativ ușor de PM prin contextul clinic în care survin.

Polimialgia reumatică (pseudopoliartrita rizomelică) se întîlnește de obicei după vîrsta de 70 de ani, se manifestă prin astenie, durere, localizarea suferinței la rădăcina membrelor și evoluează cu alterarea stării generale și teste nespecifice de inflamație pozitive (VSH accelerată, hipergamaglobulinemie). Spre deosebire de PM, activitatea serică a enzimelor de origine musculară este normală și lipsesc modificările histologice și electromiografice caracteristice (8).

Afectarea musculară în cadrul *miastheniei gravis* domină la nivelul mușchilor inervați de nucleii bulbari și este temporar corectată prin administrarea de substanțe cum ar fi neostigmina sau edrofoniul.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția PM poate îmbrăca un aspect acut, subacut sau cronic; progresiv sau ciclic, cu perioade de remisiune și exacerbare. Prognosticul rămîne rezervat cu toate că introducerea corticoterapiei a influențat hotărîtor speranța de viață a bolnavilor. Moartea se produce de obicei ca urmare a insuficienței respiratorii, infecțiilor intercurente, perforațiilor digestive, bronhopneumoniilor de aspirație sau evoluției neoplasmelor asociate.

De menționat că au fost citate cazuri de PM cu remisiuni îndelungate (ani de zile) și chiar vindecări complete, dar și forme fulminante, rapid evolutive spre exitus (20).

TRATAMENT

Tratamentul de elecție în PM este corticoterapia, care trebuie aplicată în toate cazurile, cît mai precoce și în doză suficientă. Bolnavii raportați în literatură ca eșecuri ale corticoterapiei au fost de cele mai multe ori aceia la care nu s-au administrat cantitățile necesare sau tratamentul a fost insuficient menținut în timp. Corticoizii nu sînt eficace în fazele de remisiune și în formele avansate cu retracții și deformații și par să nu influențeze la fel de bine evoluția bolii la copii (5).

Dozele inițiale de 40—60 mg/24 h prednison sînt capabile să producă un efect de ameliorare netă a asteniei și mialgiilor, influențînd totodată simultan manifestările cutanate și articulare ale bolii. Această doză se menține pînă la normalizarea activității enzimelor musculare, cînd se scade progresiv la 10—20 mg/24 h. Tratamentul de durată se menține timp de 4—5 ani, interval necesar pentru ca întreruperea să nu fie urmată de o recădere (17).

Cazurile care nu răspund la doze mari de cortizonice sînt destinate tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentului cu imunodepresoare, singure sau în asociație cu corticoterapia la doze mici (7). SCHRAGO și MIESCHER (18) au raportat, pe baza experienței proprii și a revistei literaturii, 54% ameliorări și 27% remisiuni cu ajutorul acestor tratamente.

Substanțele indicate sînt azathioprina (*Imuran*, Burroughs-Wellcome) și ametopterina (*Methotrexat*, Lederle) în cură prelungită (în medie 5 ani), eventual alternativă. De remarcată că în unele cazuri, efectul favorabil se instalează tîrziu, chiar după mai multe luni de tratament.

Alte măsuri terapeutice de aplicat în PM sînt: ablația chirurgicală a tumorii, care poate fi urmată de ameliorarea evidentă a procesului polimiozitic, antibioterapia în cazul infecțiilor intercurente, măsuri de respirație asistată și de recuperare motoare a bolnavilor cu sechele invalidante (fizioterapie) etc.

BIBLIOGRAFIE

1) ALEXANDER, S., FOREMAN, L., *Dermatomyositis and Carcinoma. A Case Report and Immunologic Investigation,* Brit. J. Dermatol., 1968, 80, 86—94.

2) AMOURDEDIEU, J., DEPLANTE, J. P., QUENEAU, P., *Les polymyosites. Mise au point clinique,* Rhumatol., 1974., 26, 245—250.

3) BARNES, B. E., *Dermatomyositis and Malignancy. A Review of the Literature,* Ann. Int. Med., 1976, 84, 68—76.

4) BARWICK, D. D., WALTON, J. N., *Polymyositis,* Amer. J.. Med., 1963, 35, 646—654.

5) BOYLE, J. A., BUCHANAN, W. W., *Clinical Rheumatology,* Blackwell Sci. Publ., Oxford-Edinburgh, 1971, 507—518.

6) BUNCH, T. W., O'DUFFY, J. D., MC LEOD, R. A., *Deforming Arthritis of the Hand in Polymyositis, Arthr.* & Rheum., 1976, 19, 243—248.

7) CHULD, K. LESCHNER, E., *Dermatomyositis — Indikation für Immunosuppressiva,* Deutsch. Med. Wschr., 1972, 97, 1943—1945.

8) CIOBANU, V., *Polimialgia reumatică* în *Progrese recente în medicina internă,* Editura medicală, București, 1969, 169—171.

9) CURRIE, S., *Destruction of Muscle Cultures by Lymphocytes from Cases of Polymyositis,* Acta Neuropath., 1970. 15. 11—19.

10) CURRIE, S., SAUNDERS, M., KNOWLES, M., *Immunological Aspects of Polymyositis,* Quart. J. Med., 1971, 40, 63—84.

11) DAWKINS, R. L., *Experimental Myositis Associated with Hypersensitivity to Muscle,* J. Path. Bact., 1965, 90, 619—626.

12) FREEDMAN, S. O., *Clinical Immunology of Skeletal Muscle* in: FREEDMAN, S. O., *Clinical Immunology,* Harper & Row, New York — Evantson — San Francisco — London, 1971, 541—554.

13) HUDGSON, P., *Polymyositis,* Practitioner, 1976, 216, 394—399.

14) LANDRY, M., WINELMANN, R. K., *Tubular Cytoplasmatic Inclusions in Dermatomyositis,* Mayo Clin. Proc., 1972, 47, 479—492.

15) MEDSGER, T. A., DAWSON, W. N., MASI, A. T., *The Epidemiology of Polymyositis,* Amer. J. Med., 1970, 48, 715—723.

16) PEARSON, C. M., *Polymyositis,* Ann. Rev. Med., 1966, 17, 63—82.

17) ROSE, A. L., WALTON, N. J., *Polymyositis: A Survey of 89 Cases with Particular Reference to Treatment and Prognosis,* Brain, 1966, 89, 747—752.

Scanned with OKEN Scanner

18) SCHRAGO, R., MIESCHER, P. A., *Le traitement de la dermatomyosite*, Rev. Suisse Méd., 1974, 104, 1311—1315.

19) STRAUSS, A. J. L., SNELL, K. C., DUNTLEY, B. J. etc., *Spontaneuos Thymoma, Polymyositis and Serum Auto-Antibodies to Striated Muscle in the Rodent, Subgenus Paraomys (Mastomys) Natalensis*, Lancet, 1968, 1, 1126—1129.

20) VELTMANN, G., GRABENSEE, B., SCHRÖDER, E., BORCHARD, E., *Die fulminante Verlaufsform der Dermatomyositis*, Deutsch. Med. Wschr., 1973, 98, 1651—1655.

21) WALTON, J. N., *Polymyosite et désordres apparentés*, Presse Méd., 1971, 79, 435—438.

22) WOLFE, J. F., ADELSTEIN, E., SHARP, G. C., *Antinuclear Antibody with Distinct Specificity for Polymyositis*, J. Clin. Invest., 1977, 59, 176—178.

3.4. POLIARTERITA NODOASĂ ŞI VARIANTELE SALE

DEFINIŢIE, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

Poliarterita nodoasă (PAN) este definită ca şi o arterită segmentară răspîndită, interesînd vasele de calibru mic, îndeosebi la bifurcaţii, într-un proces inflamator caracterizat, în faza acută, prin degenerescenţă, necroză fibroidă, cu sau fără dilatare anevrismală sau tromboză, şi prin fibroză în faza reparativă. Boala este cunoscută sub denumirea mai veche de periarterită nodoasă sau boala lui Kussmaul-Maier şi aparţine grupului mare al vasculitelor necrozante difuze sau aşa-numitului „sindrom arterită — vasculită". Acest sindrom include printre altele (21):

- PAN propriu-zisă;
- Angeita de hipersensibilizare Zeek;
- Arteritele granulomatoase (granulomatoza Wegener, arterita temporală Horton, arterita arcului aortic Takayasu etc.);
- Vasculitele din alte calagenoze şi diferite alte boli. În această categorie sînt incluse, după unii, şi arteritele „reumatice", din cadrul PR şi al reumatismului acut.

ETIOPATOGENIE

Există o multitudine de argumente clinice şi experimentale care pledează în favoarea unor mecanisme imunologice în realizarea PAN. Cauza bolii rămîne însă necunoscută.

Rolul complexelor imune circulante în producerea leziunilor din alte forme de angeită necrozantă este binecunoscut şi răspunde schemei patogenice sugerată de COCHRANE (9) *(Fig. 34)*. Cu toate acestea, în cazul concret al PAN, demonstrarea acestora şi a depozitelor de imunoglobuline şi complement în pereţii vasculari nu a fost întotdeauna posibilă (8). Studii recente au semnalat că în serul unor bolnavi cu PAN se pot evidenţia titruri importante ale antigenului Australia (6, 40, 48) şi că acestea urmează evoluţia ciclică a bolii (scad în

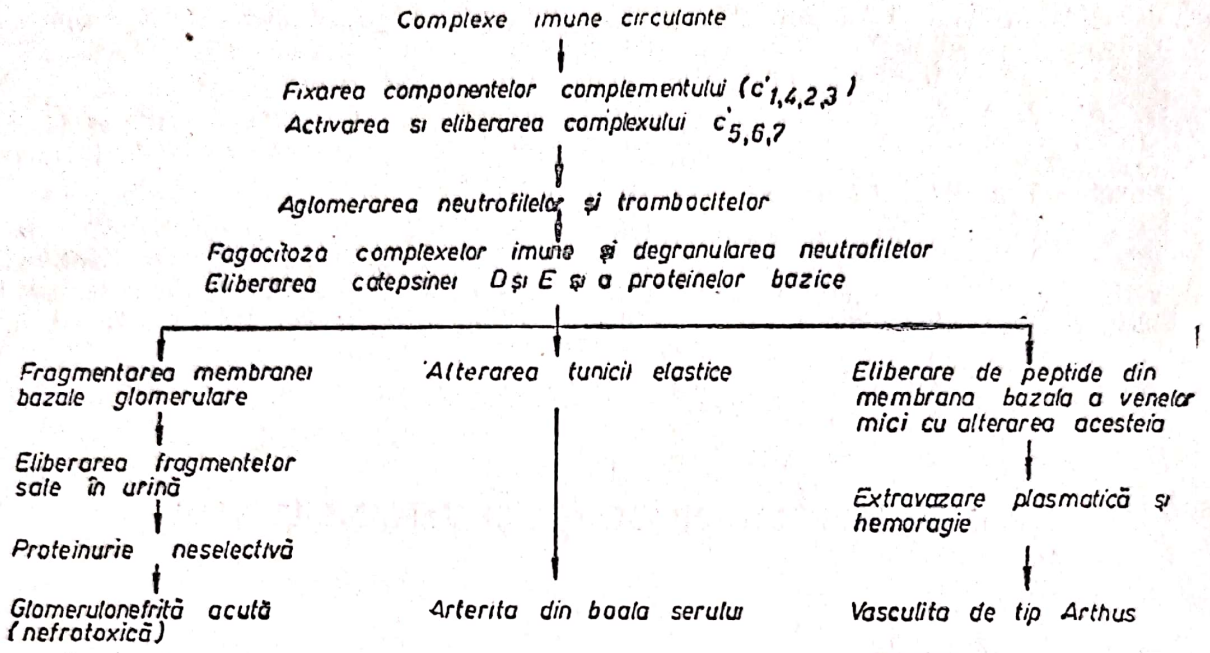


Fig. 34 **Rolul complexelor imune în producerea angeitelor necrozante (după Cochrane)**

cursul perioadelor de acutizare). GERBER și colab. (17) nu a putut demonstra prezența complementului în leziunile vasculare în care antigenul HB a fost identificat prin imunofluorescență, ceea ce aruncă o umbră de îndoială asupra rolului patogenic al acestor complexe imune. GASTAUT și colab. (16) semnalează recent posibila intervenție a antigenelor ricketsiene și a anticorpilor corespunzători în PAN.

Rolul reacțiilor de hipersensibilitate întîrziată în producerea PAN a fost bănuit pe baza observațiilor în care medicamente, cum ar fi penicilina, tiouracilul, substanțele iodate și chiar cortizonul, au părut să favorizeze sau chiar să inducă boala. Este posibil ca în unele din aceste cazuri leziunile vasculare să fie în realitate de tipul angeitei de hipersensibilizare și nu de PAN veritabilă.

YUST și colab. (50) au pus în evidență în serul bolnavilor cu PAN un factor citotoxic aparținînd clasei IgG. Același factor a fost prezent și în serul unora dintre rudele bolnavilor care proveneau din căsătorii consanguine, ceea ce ridică problema unei perturbări imunologice de origine genetică. BUCHANAN și colab. (9) au semnalat asocierea PAN cu macroglobulinemia familiară și translocația cromozomială 4/5. Cariotipul efectuat la o soră și fiul propozantului a permis constatarea aceleiași anomalii, în absența semnelor de macroglobulinemie sau PAN.

Rolul patogenic al hipertensiunii arteriale a fost discutat pe baza observațiilor asupra existenței unui aspect histologic vascular identic cu al PAN la bolnavii cu hipertensiune sistemică sau pulmonară. Se pare că hipertensiunea poate juca rolul unui factor predispozant pentru boală, dar contribuția ei rămîne încă de elucidat.

Scanned with OKEN Scanner

ANATOMIE PATOLOGICĂ

PAN se caracterizează, din punct de vedere histologic, prin leziuni vasculare evolutive cu topografie particulară, localizate segmentar la nivelul arterelor de calibru mic, îndeosebi în zona lor de bifurcație. Leziunile sînt de vîrste diferite (unele incipiente, altele în curs de vindecare), lucru valabil chiar și în cazul în care se localizează la nivelul aceleiași artere. Organele interesate sînt: rinichiul, inima, aparatul digestiv, sistemul nervos central, plămînul etc.

Evoluția leziunilor din PAN se desfășoară în patru stadii succesive. Stadiul inițial este caracterizat printr-o degenerescență fibrinoidă a mediei cu edemul, exsudația fibrinoasă și tumefierea endoteliului. În stadiul inflamator (acut) se produce o infiltrație a peretelui vascular cu polinucleare) neutrofile și eozinofile pentru ca în stadiul următor (granulomatos) să apară un infiltrat de tip cronic însoțit de proliferarea fibroblaștilor adventiției. Stadiul final este cicatricial (fibroză și chiar calcifiere).

Ansamblul acestor modificări duce la îngustarea și chiar obstruarea lumenului vascular, la care contribuie și fenomenele trombotice. Dilatările, anevrismele, produse prin slăbirea zonală a peretelui în stadiul granulomatos, formează nodozitățile care au dat numele bolii (22).

TABLOUL CLINIC

PAN este o boală întîlnită mai ales la adultul tînăr, manifestînd, spre deosebire de alte colagenoze, predilecție pentru sexul masculin (raport

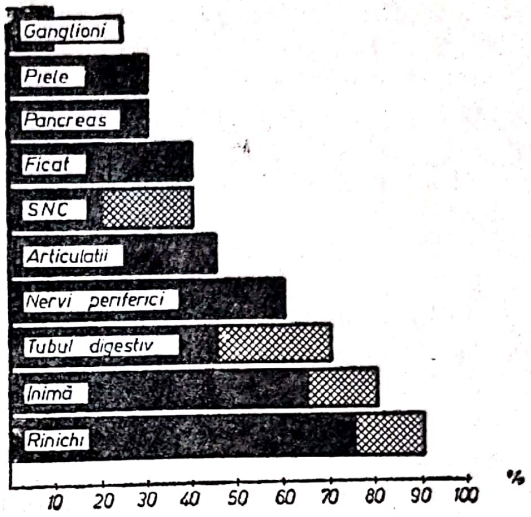


Fig. 35 **Incidența principalelor manifestări în poliarterita nodoasă**

între sexe 4/1). Debutul este de cele mai multe ori brusc și necaracteristic (dureri difuze „eratice" în membre, febră, tahicardie, astenie). Manifestările organice pot realiza trei tablouri clinice inițiale: hipertensiune arterială cu debut brusc și evoluție „malignă", glomerulonefrită fără hipertensiune arterială sau polinevrită periferică cu predominanță motoare.

Tabloul clinic al bolii în perioada de stare depinde de severitatea și gradul de extindere al vasculopatiei. *Figura 35* arată frecvența procentuală a manifestărilor de organ din cadrul PAN (49).

MANIFESTĂRILE RENALE

Manifestările renale din cadrul PAN sînt foarte frecvente și reprezintă, pînă la un punct, cheia prognosticului. Baza lor anatomică o reprezintă glomerulita necrozantă și infarctele renale multiple, la care se pot adăuga secundar și alte leziuni.

Scanned with OKEN Scanner

Una din formele de manifestare clinică a nefropatiei din PAN este glomerulonefrita acută, care se ilustrează prin lipsa inițială a sindromului cardiovascular. Hipertensiunea arterială izolată sau încadrată în tabloul nefropatiei apare îndeosebi atunci cînd vasculita renală din cadrul PAN evoluează intermitent. Afectările severe cu infarcte renale (corticale) multiple pot realiza un tablou clinic dramatic cu evoluție rapidă fatală spre uremie.

Aspecte mai rar întîlnite sînt tromboza venelor renale, cu sindrom nefrotic, și ruptura intraparenchimatoasă a unui anevrism arterial.

MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE

Manifestările cardiovasculare din cadrul PAN includ tahicardia, tulburările de ritm, infarctul miocardic,insuficiența cardiacă congestivă etc., și se datorează fie localizării leziunilor arteriale la nivelul miocardului, fie hipertensiunii de origine renală. Gangrene periferice (digitale) se întîlnesc în special la bolnavii care prezintă concomitent crioglobulinemie.

MANIFESTĂRILE DIGESTIVE

Datorate arteritei localizate la acest nivel, manifestările digestive se pot prezenta sub aspecte variabile și polimorfe, de la durere abdominală difuză și dispepsie banală, pînă la hemoragie, ileus, infarct intestinomezenteric și perforații de organ. A fost semnalată și apariția unei hepatite cronice agresive, în cadrul PAN, (28), probabil pe o bază imunopatologică comună cu a bolii de fond.

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE

Îmbracă, de cele mai multe ori, aspectul unei polinevrite periferice simetrice și mai rar aspectul de *mononeuritis multiplex,* cu prinderea succesivă separată a mai multor nervi periferici, ca și în formele „maligne" ale PR.

Localizările cerebrale și medulare sînt ceva mai rare (15).

MANIFESTĂRILE RESPIRATORII

Manifestările respiratorii din cursul PAN pot fi: astmul bronșial cu apariție brutală și evoluție severă, hemoptiziile importante, infiltratele pulmonare labile, fugace, de tipul celor descrise ca sindrom Loeffler, pleureziile cu eozinofile etc.

MANIFESTĂRILE CUTANEOMUCOASE

Nodulii arteriali inflamatori Kussmaul sînt manifestarea cutanată cea mai caracteristică a PAN și se întîlnesc în aproximativ 1/3 din cazuri. De obicei aceștia au sediul dermohipodermic și se prezintă ca proeminențe emisferice sau fuziforme, uneori pruriginoase, de culoare roșie-violacee, cu consistență dură sau elastică, sensibile la palpare și ocazional pulsatile, situate de-a lungul vaselor. Aria lor de răspîndire este mai ales fața extensoare a gambei și antebrațului și regiunea temporală.

Nodulii arteriali pot să apară în orice moment al evoluției, durează ore, zile sau luni, și dispar fiind înlocuiți cu o fibroză nodulară (19).

Alte manifestări cutanate întîlnite sînt exantemele polimorfe și purpu-

Scanned with OKEN Scanner

ra. Modificări similare, inclusiv nodulii arteriali, pot fi evidențiate în unele cazuri, și la nivelul mucoaselor.

MANIFESTĂRILE OSTEOARTICULARE

Manifestările articulare din cadrul PAN îmbracă aspectul unei poliartrite subacute rezolutive (asemănătoare celei din reumatismul acut) sau cronic progresivă, greu de diferențiat față de PR (7).

Ca determinări osoase au fost descrise, în unele cazuri, reacțiile periostale (36).

VARIANTE CLINICE ALE PAN

Sub această denumire sînt încadrate suferințele vasculare caracterizate prin necroza fibrinoidă și infiltrația inflamatoare a peretelui arterial, a căror cadru nozologic nu este încă bine precizat. Tendința actuală este de a le considera ca variante clinice ale PAN.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener se caracterizează, din punct de vedere al substratului anatomic, printr-o angeită necrozantă difuză, leziuni granulomatoase necrozante la nivelul tractului respirator și glomerulită necrozantă. Începe ca și o bronhopneumopatie febrilă, însoțită de rinită și sinuzită, afectînd îndeosebi tinerii și adulții de vîrstă medie (18). La examenul radiologic se constată opacități nodulare unice sau multiple, bine circumscrise, care pot evolua spre escavație. Artralgiile, neuropatia periferică și glomerulonefrita, completează tabloul clinic.

Boala evoluează rapid spre exitus în interval de cîteva săptămîni sau luni (33). Prognosticul acestor cazuri a fost simțitor ameliorat prin introducerea imunodepresoarelor în tratament. REZA și colab. (42) au reușit să inducă remisiuni complete, supravegheate în medie 38 de luni, la 10 bolnavi cu ajutorul ciclofosfamidei.

ARTERITELE GIGANTOCELULARE

Sub această denumire sînt cunoscute o serie de variante clinice care au ca și substrat comun o inflamație subacută necrozantă a trunchiurilor arteriale mijlocii și mari, cu prezența, în infiltratul inflamator, a unor celule gigantice, multinucleate, alături de mononucleare și plasmocite. Boala apare aproape întotdeauna la vîrstnici (incidența maximă între 70 și 80 de ani) și prezintă un tablou clinic polimorf cu multiple localizări posibile (24, 27).

Varianta cea mai cunoscută a arteritei gigantocelulare este arterita temporală Horton. Bolnavii prezintă o cefalee temporală, care este accentuată de masticație, pieptănat sau așezarea capului pe pernă. Pielea scalpului apare indurată, sensibilă și se pot palpa ramurile arterei temporale sub forma unor cordoane dure (34). Interesarea concomitentă a vaselor intracraniene poate determina simptome cerebrale și oculare, ca și în cazul descris de BOUR și colab. (5), care a evoluat cu necroză cutanată și linguală. Diagnosticul poate fi stabilit prin biopsie din artera temporală (32) sau prin arteriografie carotidiană (23).

Scanned with OKEN Scanner

Arterita gigantocelulară a intrat în cîmpul de preocupări al reumatologiei de cînd s-au înmulţit semnalările în legătură cu relaţia care pare să o aibă cu polimialgia reumatică (13, 35, 43), numită şi polimialgie arteritică (20) sau pseudopoliartrita rizomelică, a autorilor francezi (1, 29).

Această suferinţă se întîlneşte aproape exclusiv la persoane în vîrstă şi pare să prezinte o agregare familială importantă şi, probabil, o relaţie cu fenotipul HL A B_8, A_{10} şi W_{16} (31). Bolnavii se plîng de dureri şi rigiditate musculară, localizate mai ales la nivelul centurii pelviene, cefei, umerilor, pieptului şi maselor paravertebrale. Mişcarea accentuează durerile, dar nu este prezentă o adevărată astenie musculară. Aspectul clinic şi debutul uneori brutal ridică probleme de diagnostic diferenţial faţă de artropatiile inflamatoare cu localizare corespunzătoare, mai ales că VSH este mult crescută în aproape toate cazurile (peste 50 mm la o oră) (25, 41).

Observaţiile lui ZIEGLER şi colab. (51), pe o serie de 120 de bolnavi, atrag atenţia asupra unor atipii ale tabloului clinic şi biologic: debut la vîrstă mai tînără, topografie diferită a durerilor şi VSH numai moderat accelerată. Este evident că identificarea corectă a bolii în aceste cazuri este considerabil mai dificilă.

Cercetările histologice nu au putut pune în evidenţă leziuni vasculare sau de altă natură la nivelul maselor musculare afectate clinic şi nici nu au fost concludente în ceea ce priveşte existenţa unui grad de sinovită a articulaţiilor învecinate (39). Recent, s-au evidenţiat, prin scintigrafie cu $Tc_{99\text{-}m}$, , fixări articulare crescute, revelatoare pentru un proces inflamator sinovial, la 24 din 25 bolnavi cu polimialgie reumatică.

Mecanismul durerii în această curioasă suferinţă nu este suficient de bine explicat. Durerea musculară şi redoarea la mişcare cedează prompt şi complet la doze mici de cortizon (în jur de 10 mg/24 h) concomitent cu normalizarea VSH (37, 38, 45).

ARTERITA ARCULUI AORTIC (BOALA LUI TAKAYASU–ONISHI)

Această suferinţă se datorează unei fibroze intimale marcate, însoţită de modificarea fibroasă a mediei şi infiltraţie cu celule inflamatoare de tip cronic, care se localizează îndeosebi la nivelul arcului aortic şi trunchiurilor arteriale colaterale (44), putînd însă realiza manifestări sistemice prin interesarea altor zone (14).

Boala interesează mai cu seamă sexul feminin şi are o prevalenţă mai mare în ţările Extremului Orient, unde dealtfel a şi fost descrisă de oftalmologul japonez TAKAYASU, în anul 1908, dar se întîlneşte practic în toate regiunile globului (30). Bolnavii prezintă uneori „claudicaţie“ la nivelul membrelor superioare, tulburări trofice (căderea părului sau chiar ulceraţii), lipsa pulsului la nivelul gîtului, capului şi membrelor superioare („boala fără puls“) şi modificări tensionale în aria respectivă (4). În mai mult de jumătate din cazuri, boala este precedată sau evoluează concomitent cu artralgii simple sau fenomene articulare de tip inflamator (3).

Diagnosticul de certitudine se obţine prin examenul radiologic. În lipsa posibilităţii de a efectua aortografia, semnul revelator (cînd este prezent) poate fi calcifierea segmentară, care duce la îngustarea localizată sau difuză a aortei toracale (2).

Scanned with OKEN Scanner

POLIARTERITA CUTANATĂ

Sub acest nume a fost descrisă o suferință cutanată caracterizată prin leziuni benigne, îndeosebi ale membrelor inferioare (noduli dureroși, ulcerații, *livedo reticularis)* și arterită necrozantă a vaselor dermului. Uneori tabloului clinic i se asociază febra, artrita și neuropatia periferică.

Artrita evoluează cu dureri moderate la nivelul membrelor inferioare, redoare articulară și hidartroză cu predominanța polinuclearelor în sediment. Leucocitoza și accelerarea VSH pot fi prezente în perioadele de acutizare. Deși inflamația tinde să îmbrace un aspect evolutiv cronic, nu s-au semnalat alterări radiologice. Interesant este faptul că leziunile arteriale nu au fost observate în membrana sinovială a articulațiilor afectate (10, 47).

DATE DE LABORATOR

PAN și variantele sale evoluează cu accelerarea VSH, anemie moderată și discretă leucocitoză cu eozinofilie. Unii dintre bolnavi pot prezenta FR, macroglobulinemie sau crioglobulinemie.

DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul PAN nu este întotdeauna ușor, cum s-ar părea la prima vedere. Elementele de orientare sînt considerate: hipertensiunea arterială, polinevrita, nodulii dermo-hipodermici și eozinofilia (11).

Arteriografia este un element prețios de recunoaștere al PAN, cu condiția să evidențieze anevrismele. Stenozele arteriale distale izolate nu sînt caracteristice, dar au valoare interpretativă într-un context clinic evocator. Metoda preferată este aortografia globală cu includerea arterelor renale, combinată la nevoie cu arteriografia membrelor inferioare (12).

Diagnosticul de certitudine îl oferă însă numai examenul histologic. Rezultatele cele mai evidente se obțin prin examenul unui nodul arterial sau a unei porțiuni dintr-un mușchi situat într-o arie cu semne de nevrită periferică. Puncția-biopsie renală poate fi periculoasă prin complicațiile sale legate de perforația dilatărilor anevrismale.

Diferențierea PAN trebuie făcută față de o multitudine de boli din sfera de preocupări a medicinii interne sau a altor specialități. Leziunile cutanate se pot confunda cu eritemul nodos, dar pot fi totuși corect recunoscute prin cadrul clinic în care apar, aspectul și aria de răspîndire. PAN și variantele sale care evoluează cu manifestări algice de tipul polimialgiei reumatice ridică probleme de diferențiere față de artritele de diferite etiologii.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția PAN este variabilă de la un caz la altul. Au fost descrise forme cu progresiune rapidă, ca și forme

Scanned with OKEN Scanner

subacute sau cronice, în care exacerbările alternează cu lungi perioade de remisiune. Numărul mare de diagnostice exclusiv necroptice poate face rezonabilă ideea că boala se vindecă spontan. Afirmaţia trebuie privită însă cu circumspecţie avînd în vedere posibilitatea remisiunilor de lungă durată.

Mortalitatea este apreciată la 80%, dar unii autori (15) consideră că introducerea corticoterapiei permite supravieţuirea peste 5 ani la jumătate din bolnavi. Cauza decesului o reprezintă, în ordinea frecvenţei, insuficienţa renală (26), insuficienţa cardiacă, accidentele vasculare cerebrale şi hemoragiile digestive sau perforaţiile de organ.

TRATAMENT

Tratamentul de elecţie în PAN este administrarea cortizonicelor de la început şi în doze mari (prednison 60—100 mg/24 h). Corticoterapia nu este în principiu interzisă în această boală, nici de hipertensiunea arterială şi nici de insuficienţa renală, dar trebuie aplicată cu prudenţă în aceste împrejurări (22). Ea va fi menţinută pe toată durata evoluţiei adaptînd dozele în funcţie de criterii clinice.

Tratamentele adresate hipertensiunii arteriale, insuficienţei cardiace sau renale, infecţiilor intercurente sau altor manifestări organice contribuie alături de corticoterapie la ameliorarea prognosticului imediat, dar se pare că nu-l influenţează în mod hotărîtor pe cel îndepărtat.

BIBLIOGRAFIE

1) BASTIN, R., GODEAU, P., LAVERNHE, J. etc., *Pseudopolyarthrite rizomélique de l'arterite temporale à l'atteinte des membres inférieurs,* Presse Méd., 1969, 77, 1649—1651.

2) BERKMEN, Y. M., LANDE, A., *Chest Roentgenography as a Window to the Diagnosis of Takayasu's Arteritis,* Amer. J. Roentgenol., 1975, 125, 842—846.

3) BÉNICHOU, C., JOUBLIN, M., LIEVRE, J. A., *Les manifestations de la maladie de Takayasu. Rapports avec le maladie de Horton,* Angéiol., 1968, 20, 25—32.

4) BONVENTRE, M. V., *Takayasu's Disease Revisited,* N. Y. State J. Med., 1974, 74, 1960—1967.

5) BOUR, H., RENOUX, M., GUYGRAND, B. etc., *Maladie de Horton avec atteinte oculaire bilatérale, nécrose cutanée et nécrose linguale,* Presse Méd., 1969, 77, 233—236.

6) BOYER, T. D., TONG, M. J., RAKELA, J. ec., *Immunologic Studies and Clinical Follow-Up in HB-Ag Positive Polyarteritis Nodosa,* Amer. J. Digest. Dis., 1977, 22, 497—501.

7) BOYLE, J. A., BUCHANAN, W. W., *Clinical Rheumatology,* Blackwell Sci. Publ., Oxford-Edinburgh, 1971, 517—540.

8) CLAUVEL, J. P., BROUET, J. C., *Rôle des complex immuns dans le genèse des angéites nécrosantes diffuses,* Rev. Fr. Mal. Resp., 1973, 11, 1109—1118.

9) COCHRANE, C. G., *Immunologic Tissue Injury Mediated by Neutrophilic Leukocytes,* Adv. Immunol., 1968, 9, 97—108.

10) DEGA, F. J., HUNDER, G. G., *Vasculitis of the Breast. An Unusual Manifestation of Polyarteritis,* Arthr. & Rheum., 1974, 17, 973—976.

Scanned with OKEN Scanner

11) DIMITRIU, C. GH., *Bolile colagenului*, Editura medicală, București, 1968, 148—165.

12) D'IZRAN, J. J., BOULET, C. P., CONVARD, J. P. etc., *L'artériographie dans la périartérite noueuse. A Propos de 15 cas*, J. Radiol. Electrol., 1976, 57, 505—509.

13) FAUCHALD, P., RYGVOLD, O., OYSTESE, B., *Temporal Arteritis and Polymyalgia Rheumatica*, Ann. Int. Med., 1972, 77, 845—852.

14) FRAGA, A., MINTZ, G., VALLE, L., IZQUIERDO, G. F., *Takayasu's Arteritis. Frequency of Systemic Manifestation and Favourable Response to Maitenance Steroid Therapy with Adrenocorticosteroids*, Arthr. & Rheum., 1972, 15, 617—624.

15) FROHNERT, P. P., SHEPS, S. G., *Long-Term Follow-Up Study of Periarteritis Nodosa*, Amer. J. Med., 1967, 43, 8—15.

16) GASTAUT, J. A., GAMBY, T., BLANC, A. P., CARCASSONE, Y., *Polyartérite noueuse avec sérologie riketsiénne positive*, Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 639—640.

17) GERBER, M. A., BRODIN, A., STEINBERG, D. etc., *Periarteritis Nodosa, Australia Antigen and Lymphatic Leukemia*, New Engl. J. Med., 1972, 286, 14—16.

18) GONZALEZ, L, VAN ORDSTRAND, H. S., *Wegener's Granulomatosis. Review of 11 Cases*, Radiol., 1973, 107, 295—300.

19) GOSPODINOFF, A., *Il nodulo nella panarterite nodosa*, Boll. Centro Reumatol., 1974, 11, 96—98.

20) HAMRIN, B., JONSSON, N., HELLSTEIN, S., *Polymyalgia Arteritica. Further Clinical and Histological Studies with a Report of Six Autopsy Cases*, Ann. Rheum. Dis., 1968, 27, 397—405.

21) HAWKINS, D., *Collagen-Vascular Diseases* in: FREDMAN, S. O., *Clinical Immunology*, Harper & Row, New York — Evantson—San Francisco — London, 1971, 202—263.

22) HERREMAN, G., METZGER, J. P., *La périartérite noueuse*, Gazette Méd. France, 1972, 79, 797—802.

23) HUNDER, G. G., WARD, E. L., BURBANK, M. K., *Giant-Cell Arteritis Producing an Aortic Arch Syndrome*, Ann. Int. Med., 1967, 66, 578—582.

24) HUNDER, G. G., BAKER, H. L., RHOTON, A. L. etc., *Superficial Temporal Arteriopathy in Patients Suspected of Having Temporal Arteritis*, Arthr. & Rheum., 1972, 15, 561—570.

25) KAISER, H., *Polymyalgia rheumatica*, Z. Rheumaforschg., 1972, 31, 227—230.

26) KANFER, A., SRAER, J. D., FEINTUCH, M. J. etc., *Insuffisance rénale aigue au cours de la périartérite noueuse*, Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 1883—1888.

27) KLEIN, R. G., HUNDER, G. G., STANSON, A. W., *Large-Artery Involvement in Giant-Cell (Temporal) Arteritis*, Abstr., Arthr. & Rheum., 1975, 18, 408.

28) KOMPISCH. M., *Panarteritis nodosa und chronisch-agressive Hepatitis.*, Med. Welt, 1972, 23, 1664—1665.

29) KUNTZ, J. L., ASCH, L., *Pseudo-polyarthrites rhizoméliques*, J. Méd. Strassbourg, 1974, 5, 671—676.

30) LANDE, A., BARD, R., ROSSI, R. etc., *Takayasu's Arteritis. A Worldwide Entity*, N. Y. State J. Med., 1976, 76, 1477—1482.

31) LIANG, G. C., SIMKIN, P. A., HUNDER, G. G. etc., *Familial Aggregation of Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis*, Arthr. & Rheum., 1974, 17, 19—24.

32) LARGET-PIET, B., *Artérites à cellules géantes et rhumatismes*, Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 1057—1063.

33) MAAS, D., HAMMAN, W., NOETZEL, H. etc., *Wegenersche Granulomatose*, Schw. Med. Wschr., 1971, 101, 141—148.

34) MARTIN, E., *L'artérite temporale: un diagnostic à ne pas manquer*, Schw. Rundsch. Med., 1972, 61, 1035—1037.

35) MEDENICA, R., EPINEY, J., MARTIN, E., *Polymyalgia rheumatica et artérite gigantocellulaire*, Rev. Suisse Méd., 1971, 101, 557—563.

36) MÉGARD, M., MOULIN, C., CHAPUY, P., ROBILLARD, J., *Périartérite noueuse de long évolution et comportant une réaction périostée*, Presse Méd., 1968, 76, 2193—2196.

Scanned with OKEN Scanner

37) MUMENTHALER, M., *Die Polymyalgia rheumatica und ihre Behandlung,* Deutsch. Med. Wschr., 1974, 99, 1774—1775.

38) PAULSEN, S., IVERSEN, T. O., *Rheumatic Polymyalgia. Long Term Treatment with Steroids,* Acta Rheum. Scand., 1971, 17, 165—168.

39) PLOTZ, C. M., *Polymyalgia Rheumatica,* Postgrad. Med. 1972, 51, 58—61.

40) PRINCE, A. M., TREPO, C., *Role of Immune Complexes Involving SH Antigen in Pathogenesis of Cronic Active Hepatitis and Polyarteritis Nodosa,* Lancet, 1971, 1, 1309—1312.

41) RASENACK, U., *Polymyalgia rheumatica. Eine Erkrankung des alteren Menschen,* Med. Klinik, 1975, 70, 452—455.

42) REZA, M. J., DORNFELD, L., GOLDBERG, L. S. etc., *Wegener's Granalomatosis. Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Cyclophosphamide,* Arthr. & Rheum., 1975, 18, 501—506.

43) ROQUES, C. F., BOUSIGUES, J. Y., VOIGT, J. J. etc., *La maladie de Horton. A propos de 8 observations,* Rev. Méd. Toulouse, 1975, 11, 739—745.

44) ROSEN, N., GATON, E., *Takayasu's Arteritis of Coronary Arteries,* Arch. Pathol., 1972, 94, 225—231.

45. SCHARF, J., NAHIR, M., *Low Dose Steroid Treatemnt in Polymyalgia Rheumatica,* N. Y. State J. Med., 1977, 77, 368—369.

46) SCHMID, F. R., ARNOLD, W. J., DAVIS, J. S., *The 1976 Annual Meeting of ARA,* Bull. Rheum. Dis., 1977, 27, 894—899.

47) SMUKLER, N. N., SCHUMACHER, H. R., *Chronic Non-Destructive Arthritis Associated with Cutaneous Polyarteritis,* Arthr. & Rheum., 1977, 20, 1114—1120.

48) TREPO, C., *Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse,* Nouv. Presse Méd., 1972, 1, 1879—1883.

49) VORLANDER, O. K., *Periarteriitis nodosa und rheumatische Gefasserkrankungen* in: SCHOEN, R., BÖNI, A., MIEHLKE, K., *Klinik der rheumatischen Erkrankungen,* Springer Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 1970, 307—317.

50) YUST, I., SCHWARTZ, J., DREYFUSS, F., *A Cytotoxic Serum Factor in Polyarteritis Nodosa and Related Conditions,* Amer. J. Med., 1970, 472—476.

51) ZIEGLER, G., ROMETTI, M., EULLER, L., *Réflexions sur la pseudopolyarthrite rhizomélique. A propos de 120 observations,* Rhumatol., 1976, 28, 209—217.

3.5. SINDROMUL SJÖGREN

DEFINIȚIE, ISTORIC, CADRU NOZOLOGIC

Sindromul Sjögren (SS) este o suferință cronică de origine autoimună caracterizată prin triada: keratoconjunctivită uscată, xerostomie și manifestările generale ale unei colagenoze. Ultimul element al triadei nu este obligatoriu pentru diagnostic și se întîlnește în aproximativ 2/3 din cazuri, cel mai adesea sub forma unei PR și mai rar ca LED, PAN, DM sau SD (6). Cu toate că nu există nici un dubiu că boala a fost cunoscută anterior, după cazurile comunicate de GOUGEROT (1925) și HOUWERS (1927), literatura îl creditează pe oftalmologul suedez SJÖGREN cu de-

scrierea detaliată a primelor cazuri, în anul 1933.

Clasificarea curentă împarte boala în două subgrupe: SS propriu-zis, cu triada completă, și așa-numitul „complex (sindrom) sicca", caracterizat numai prin xerostomie și xeroftalmie. Între acestea există și alte diferențe clinice în sensul că incidența bolilor limfoproliferative ar fi mai crescută în „complexul sicca" decît în formele complete ale SS.

După unii, sindromul Mikulicz nu ar fi decît o formă a SS. (4).

Nu există un punct de vedere unitar în legătură cu problema dacă SS este o entitate nozologică de sine stătătoare sau o formă de manifestare clinică a vreuneia din conectivitele care se asociază tabloului său clinic (12, 19). Pe baza numărului mare de publicații dedicate acestui subiect nu se poate formula încă o opinie definitivă, date fiind dificultățile izvorîte din concepțiile controversate în ceea ce privește bolile autoimune în general (23) și numărul mare de boli de origine diferită în tabloul cărora se poate manifesta (2, 28).

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia SS este necunoscută.

Teoria veche hormonală este astăzi complet căzută în desuetudine, iar ipoteza genetică își așteaptă încă confirmarea (24). Semnificativă sub acest aspect apare asocierea strînsă între SS și antigenele de histiocompatibilitate. $HLAB_8$ și $HLADw_3$ (84%) (9). Există însă multe argumente pentru natura autoimună a SS, parte dintre ele achiziția cercetărilor intense desfășurate în ultimii ani.

La aproximativ 60—70% dintre bolnavii cu triada completă a SS pot fi puși în evidență, prin tehnica imunofluorescenței indirecte, anticorpi circulanți reactivi față de structurile canaliculelor din glandele salivare normale (29). Incidența lor este mai scăzută (10—20% din cazuri) în formele „complexului sicca", ceea ce ar indica tendința autoreactivă a anticorpilor antiglandă salivară și fixarea lor la nivelul țesutului, țintă pe care-l lezează. Cercetările lui FELTKAMP și VAN ROSSUM (13) au stabilit că factorii circulanți în SS reacționează încrucișat cu structurile glandelor salivare și ale glandelor lacrimale, permițînd interpretarea unitară a celor două tipuri principale de determinări ale bolii.

Spectrul imunologic al SS este completat de o serie de alte constatări, cum ar fi prezența altor autoanticorpi (FR, antinucleari, antimitocondriali, antitiroidieni, antimucoasă gastrică, antimușchi etc.) (10), reducerea răspunsului limfocitelor față de agenți mitogeni și a sensibilității cutanate la 2,4-dinitroclorobenzen, anomalii în migrarea macrofagelor sub influența celulelor splenice de la cobaii sensibilizați cu tuberculină etc. (30).

Recent, ALSPAUGH și colab. (1) au identificat trei sisteme de precipitine în serul bolnavilor cu SS, active față de antigene extrase dintr-o cultură de celule limfoide umane (Wil_2). Precipitinele anti-A și anti-B (A și B fiind identificate ca antigene nucleare) caracterizează cazurile cu „complex sicca", iar RAP *(rheumatoid arthritis precipitine),* asocierea PR la tabloul clinic. Se pare că PR cu SS este caracterizată și prin apariția anticorpilor circulanți antiribonucleoproteină (21).

În ultimii 10 ani s-a observat că o serie de bolnavi cu SS sînt predispuși la apariția unor suferințe limfoproliferative, unele dintre ele de natură

Scanned with OKEN Scanner

malignă centă, cum ar fi limfosarcomul şi marcroglobulinemia Waldenström (5), altele din grupul intermediar cunoscut sub numele de „pseudolimfoame“ (27). Avînd în vedere că principala leziune histologică a SS este infiltratul glandular cu limfocite, se naşte posibilitatea unor interpretări patogenice care situează această suferinţă într-un loc privilegiat printre puţinele stări clinice în care se poate întrevedea potenţialul oncogen al tulburărilor disimunitare. Pe baza studiilor efectuate la şoarecii NZB şi NZB X NZW F_1 s-a putut avansa ideea că SS ar putea fi, ca şi LED, o imunocomplexită, în producerea căreia intervine predispoziţia genetică, şi o infecţie virală de natură neprecizată (26).

În anul 1970, HOOD şi colab. (18) au comunicat rezultate experimentale asupra a 5 voluntari sănătoşi care au fost supuşi unei diete carenţate pînă la apariţia scorbutului, după care au apărut unul sau mai multe dintre semnele „complexului sicca“. Cu toate că nu au fost evidenţiate carenţe de altă natură şi fenomenele au cedat la administrarea vitaminei C, autorii se abţin de la interpretări patogenice, mulţumindu-se să semnaleze această interesantă asociaţie.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile caracteristice ale SS sînt observate la nivelul glandelor salivare şi constau în sialodochiectazie (dilatarea canalelor de excreţie ale glandelor, uneori cu aspect multichistic), proliferarea celulelor epiteliale, atrofia parenchimului glandular şi remanieri structurale mioepiteliale. Infiltratul moderat difuz cu limfocite este necaracteristic. Cu totul alta este situaţia infiltratului focal care se întîlneşte aproape exclusiv în SS, în proporţie de 60—70% din cazuri (11).

Modificări similare sînt prezente şi la nivelul glandelor lacrimale. Scăderea secreţiei lacrimale produce leziuni secundare la nivelul conjunctivei şi corneei (keratită punctiformă sau filamentoasă).

TABLOUL CLINIC

SS se instalează insidios, manifestînd o predilecţie pentru afectarea femeilor (90% din cazuri), în decada a 4-a şi a 5-a de viaţă, uneori în preajma menopauzei. De cele mai multe ori, elementele „complexului sicca“ (keratoconjunctivita uscată şi xerostomia) apar la bolnave cu PR confirmată, dar în 10% din cazuri aceste două manifestări ale triadei preced fenomenele articulare.

XEROFTALMIA

Bolnavii cu SS pot prezenta în stadiile incipiente ale suferinţei o lipsă aproape completă a acuzelor subiective oculare, iar examenul obiectiv al ochiului este normal. Alteori, manifestările oculare ale bolii sînt precoce şi pot preceda chiar celelalte determinări ale SS.

Xeroftalmia SS se datorează unei blefarokeratoconjunctivite uscate, care are tendinţa de a evolua în puseuri. Bolnavii se plîng de dureri locale cu caracter de arsură, senzaţie de „nisip în ochi“ şi uneori fotofobie. La examenul obiectiv se constată clipitul frecvent, îngustarea fantei palpebrale, tumefiere discretă la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

unghiului supero-extern al orbitei, datorită creșterii în volum a glandelor lacrimale, și leziuni corneene punctiforme sau filamentoase.

Recunoașterea semnelor oculare ale SS beneficiază de pe urma biomicroscopiei și a două metode complementare uzuale: testul Schirmer și proba cu roșu Bengal (24):

- Testul Schirmer (direct) se execută introducînd sub pleoapa superioară a ambilor ochi (cît mai aproape de unghiul extern și fără a atinge corneea) cîte o bandă de hîrtie de filtrul Whatman 41 cu dimensiuni de 5/35 mm, urmărind pînă la ce distanță aceasta este umectată de secreția lacrimală după 5 minute. Valori normale: la tineri, peste 15 mm, iar la adulți, peste 40 de ani și vîrstnici, 10—15 mm. În SS, valorile sînt sub limita de 10 mm. Testul indirect utilizează stimularea secreției cu substanțe lacrimogene, după o prealabilă anestezie locală.
- Proba cu roșu Bengal: se instilează în sacul conjunctival o soluție 1% roșu Bengal, după care se spală cu ser fiziologic. În mod normal, conjunctivita nu reține colorantul. În SS, colorantul se fixează pe celulele epiteliale afectate de xeroftalmie.

XEROSTOMIA

Xerostomia este prezentă în aproximativ 80—90% din cazurile de SS (25). Bolnavii acuză senzația de uscăciune a gurii, mai ales dimineața sau după ce vorbesc mai mult timp, sete și arsură la ingestia de alcool sau alimente picante. Pentru a asigura masticația și deglutiția, ei sînt nevoiți să consume lichide în timpul alimentației și, uneori, între mese.

La examenul obiectiv se constată: mucoasa bucală uscată și de culoare roșie sau gălbuie, buze fisurate și limba „încărcată", cu marginile de culoare roșie aprinsă, numeroase carii dentare și semne de stomatită (secundară), hipertrofia trecătoare a glandelor parotide, mai rar submaxilare sau sublinguale.

Ca mijloc adițional de investigație se utilizează măsurarea fluxului salivar, după stimularea secreției cu suc de lămîie.

DETERMINĂRILE ARTICULARE

Determinările articulare ale SS îmbracă aspectul clinic al unei PCE care, din punct de vedere clinic și biologic, poate corespunde PR clasice seropozitive, așa cum este ea definită prin criteriile ARA, sau altei colagenoze: LED, SD, DM, PAN etc. (8).

ALTE MANIFESTĂRI ALE SS

Conjunctiva și mucoasa bucală nu sînt singurele mucoase interesate în procesul de xeroză. Localizarea lui la alte nivele poate realiza aspecte clinice dintre cele mai diferite, încadrate în sindromul general limfoexocrin. Uscăciunea mucoasei nazale evoluează cu strănut, anosmie, epistaxis și chiar perforații ale septului; obstrucția trompei este urmată de otită medie și surditate, iar determinările laringotraheobronșice, de disfonie, tuse, pneumonii sau atelectazie pulmonară. Bolnavii cu SS se plîng adesea de uscăciunea pielii și susceptibilitate crescută față de piodermii. Mucoasa vaginală este și ea uscată la aproximativ jumătate din cazuri.

Printre celelalte determinări organice ale SS, se includ: aclorhidria, hepatopatiile cronice (mai ales la bol-

Scanned with OKEN Scanner

navii cu anticorpi antimitocondriali), pancreatita cronică, manifestările renale, musculare şi nervoase (20, 22, 31).

Spectrul larg al localizărilor pluriviscerale justifică din plin apartenenţa SS la grupul colagenozelor difuze.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al SS presupune prezenţa a cel puţin două elemente ale triadei: keratoconjunctivită uscată, xerostomie (sau hipertrofia glandelor salivare) şi PR (sau alt tip de afectare mezenchimală difuză) (6).

Mijloacele de investigaţie complementară se dovedesc de mare utilitate în confirmarea diagnosticului. Printre metodele cele mai utilizate, se numără sialografia parotidiană *(Fig. 36)* sialoscintigrafia *(Fig. 37)* şi biopsia mucoasei bucale (pentru glandele salivare labiale) (14, 15, 30).

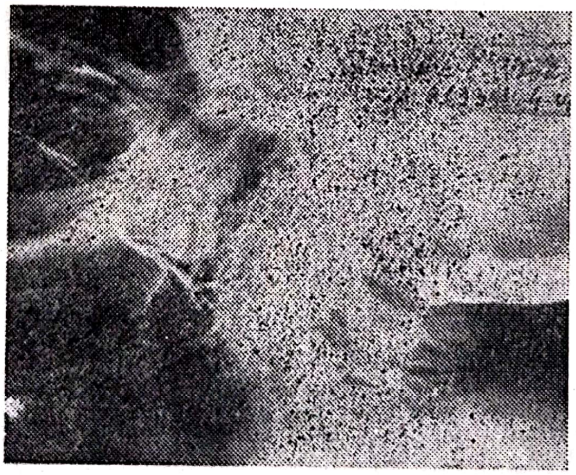


Fig. 36 Sialografie parotidiană la o bolnavă cu sindrom Sjögren. Canalul principal de calibru redus în porţiunea sa iniţială, substanţa de contrast pătrunde pînă la nivelul canaliculelor de gradul II şi III, care prezintă lumenul îngustat, alternînd cu porţiuni de sialectazie

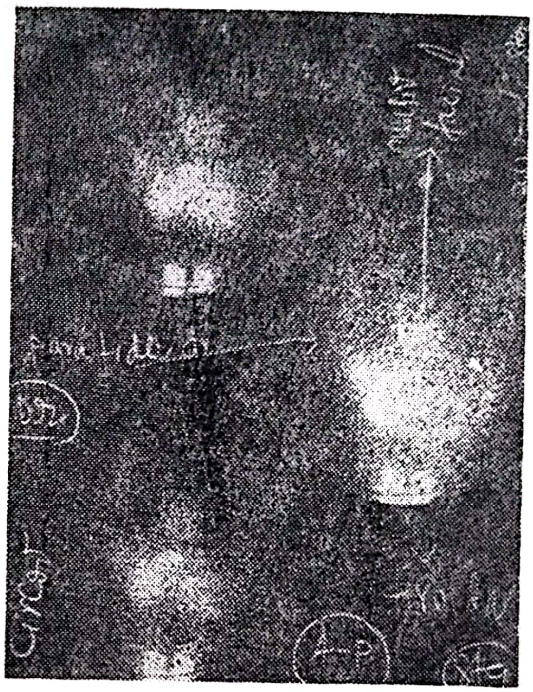


Fig. 37 Sialoscintigrafie cu Tc_{99-m} la o bolnavă cu sindrom Sjögren. Hipertrofie parotidiană predominant stîngă.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

În afară de problemele din sfera de preocupări a oftalmologiei şi stomatologiei, diagnosticul diferenţial al SS include: PR obişnuită, colagenozele majore şi, în unele cazuri, limfoamele maligne. În realitate, întrebarea dacă un caz dat prezintă numai SS în sensul definiţiei acceptate, sau o mezenchimopatie difuză cu manifestări oculare, salivare şi articulare concomitente, este pur retorică, cel puţin în ceea ce priveşte problemele care se ridică în practica curentă.

Sialadenoza, suferinţă asociată adesea tulburărilor hormonale sau consecutivă administrării unor medicamente (rezerpină, benzodiazepine etc.), evoluează cu xerostomie, xeroftalmie şi tumefierea intermitentă a parotidelor, ceea ce face dificilă di-

Scanned with OKEN Scanner

ferențierea față de „sindromul sicca". În sialadenoză este vorba de o retenție a secrețiilor în parenchimurile glandulare, deci testul lui Schirmer și sialometria oferă rezultate similare celor din SS. Diagnosticul diferențial este asigurat de sialoscintigrafia cantitativă cu technețiu, care, în SS, arată hipocaptare, iar în sialadenoză, hipercaptare (17).

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII

Evoluția și prognosticul SS sînt cele ale colagenozei care îl însoțește. În afara consecințelor generale și articulare ale suferinței, bolnavii pot prezenta complicații locale la nivelul mucoaselor: ulcerații bucale sau oculare recidivante, infecții repetate ale căilor respiratorii etc.

TRATAMENT

Tratamentul SS se suprapune în general celui al PR sau al colagenozelor majore care o pot înlocui în triada clasică. Procedeul cel mai utilizat este corticoterapia în doze moderate și pentru intervale scurte de timp, în cazurile cu PR, și în doze forte, în cele cu LED sau PAN (24). Unii autori contraindică formal chrisoterapia în SS. GORDON și colab. (16) au obținut însă rezultate bune în 41 de cazuri de SS asociat cu PR pe lîngă efecte secundare mai reduse chiar (17,7%) decît la bolnavii cu PR izolată (30%). Tratamentul cu imunodepresoare sau D-penicilamină, își găsește și el aplicarea în SS (7), pe cînd utilitatea levamisolului este încă discutată (3).

În plus, bolnavilor li se recomandă umectarea frecventă a gurii, instilarea oculară de substanțe persistente („lacrimi artificiale") și protejarea corneei cu lentile moi de contact.

BIBLIOGRAFIE

1) ALSPAUGH, M. A., TALAL, N., TAN, E. M., *Differentiation and Characterization of Autoantibodies and Their Antigens in Sjögren's Syndrome*, Arthr. & Rheum., 1976, 19, 216—222.

2) APELBOOM, T., VANDERMOETEN, R., VANDENABEELE, S., *Considérations pathogéniques à propos d'une association de syndrome CREST et de syndrome de Gougerot-Sjögren*, Rev. Rhumat., 1975, 42, 127—130.

3) BALINT, G., EL-GROBAREY, A., CAPELL, H. etc., *Sjögren's Syndrome: A Contraindication to Levamisole Treatment*, Brit. Med. J., 1977, 2, 1387—1388.

4) BARBER, J. C., *Sjögren's Syndrome: Current Concept*, Texas Med., 1976, 72, 55—60.

5) BECQ-GIRAUDON, B., YVERT, L., SUDRE, Y. etc., *Maladie de Waldenström associée à un syndrome de Sjögren*, Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 137—138.

6) BLOCH, K. J., BUCHANAN, W. W., WOHL, M. J. etc., *Sjögren's Syndrome. A Clinical, Pathological and Serological Study of 62 Cases*, Medicine, 1965, 44, 187—231.

7) BOLOȘIU, H. D., DUȚU, A., *Sindrom Sjögren: observații clinico-evolutive, histopatologice și funcționale, U.S.S.M.* Filiala Cluj-Napoca, 6 mai 1976.

8) CHAOUAT, Y., FAURES, B., KANTOVITCH, B. etc., *Les manifestations rhumatismales du syndrome de Gougerot-Houwers-Sjögren*, Rev. Rhumat., 1977, 44, 461—469.

Scanned with OKEN Scanner

9) CHUSED, T. M., KASSAN, S. S., OPELZ, G. etc., *Sjögren's Syndrome Associated with HLA-Dw3*, New Engl. J. Med., 1977, 296, 895—897.

10) DENKO, C. W., *Antibodies in the Sicca Syndrome (Sjögren's Syndrome)*, Arthr. & Rheum., 1965, 8, 970—975.

11) ERICSON, S., SUNDMARK, E., *Studies on the Incidence of Sicca Syndrome in Patients with Rheumatoid Arthritis*, Acta Rheum. Scand., 1970, 16, 60—80.

12) ESCANDE, J. P., *Conception actuelle de syndrome de Gougerot-Sjögren*, Rev. Rhumat., 1977, 44, 455—459.

13) FELTKAMP, T. E. W., VAN ROSSUM, A. L., *Antibodies to Salivary Duct Cells and Other Autoantibodies in Patients with Sjögren's and Other Auto-Immune Diseases*, Clin. Exp. Immunol., 1968, 3, 1—16.

14) FIESSINGER, J. N., BLANCHET-BARDON, C., DROUILLAT, J. P. etc., —, *Rapports entre la sclérodermie et le syndrome de Sjögren. Intérêt de la biopsie systematique des glandes salivaires labiales*, Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 3177—3180.

15) GONZALEZ, L., MACKENZIE, A. H., TARAR, R. A., *Parotid Syalography in Sjögren's Syndrome*, Radiology, 1970, 97, 91—93.

16) GORDON, M. H., TIGER, L. H., EHRLICH, G. E., *Gold Reactions Are Not More Common in Sjögren's Syndrome*, Ann. Int. Med., 1975, 82, 47—49.

17) HERMANS, P., HAUSLER, R., VISCHER, T. L., *Diagnostic différentiel entre syndrome de Gougerot-Sjögren et sialadénose par scintigraphie quantitative des glandes salivaires*, Rev. Rhumat., 1977, 44, 99—103.

18) HOOD, J., BURNS, C. A., HODGES, R. E., *Sjögren's Syndrome in Scurvy*, New Engl. J. Med., 1970, 282, 1120—1124.

19) KAPLAN, G., VINCENEUX, P. H., BOURGEOIS, P., KAHN, M. F., *Syndrome de Gougerot-Sjögren, connectivites et pathologie auto-immune*, Rev. Rhumat., 1977, 44, 471—478.

20) KALTREIDER, H. B., TALAL, N., *The Neuropathy of Sjögren's Syndrome. Trigeminal Nerve Involvement*, Ann. Int. Med., 1969, 70, 751—762.

21) LEMAIRE, V., PELTIER, A. P., RYCKEWAERT, A., *Polyarthrite rhumatoide avec syndrome de Gougerot-Sjögren et anticorps anti-ribonucléoprotéine*, Rev. Rhumat., 1977, 44, 489—490.

22) LEMERCIER, J. P., MICHEL, M. J., *Les manifestations respiratoires du syndrome de Gougerot-Sjögren*, Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 1227—1231.

23) LENOCH, F., BREMOVA, A., KANKOVA, D. etc., *The Relation of Sjögren's Syndrome to Rheumatoid Arthritis*, Acta Rheum. Scand., 1964, 10, 297—304.

24) MARTIN, E., RADI, I., *Das Sjögrensyndrom* in: SCHOEN, R., BÖNI, A., MIEHLKE, K., *Klinik der Rheumatischen Erkrankungen*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970, 211—215.

25) SCHALL, G. L., ANDERSON, L. G., WOLF, R. O. etc., *Xerostomia in Sjögren's Syndrome. Evaluation by Sequential Salivary Scintigraphy*, J.A.M.A., 1971, 216, 2109—2116.

26) TALAL, N., *Immunologic and Viral Factors in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus*, Arthr. & Rheum., 1970, 13, 887—889.

27) TALAL, N., SOKOLOFF, L., BARTH, W. F., *Extrasalivary Lymphoid Abnormalities in Sjögren's (Reticulum Cell Sarcoma, „Pseudolymphoma", Macroglobulinemia)*, Amer. J. Med., 1967, 65, 50—65.

28) TURIAF, J., BATESTI, J. P., RAIN, J. D. etc., *Syndrome de Gougerot-Sjögren chez les sujets atteins de sarcoidose*, Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 625—627.

29) WHALEY, K., CHRISHOLM, D. M., GOUDIE, R. B. etc., *Salivary Duct Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. Correlation with Focal Sialadenitis in the Labial Mucosa*, Clin. Exp. Immunol., 1969, 4, 273—282.

30) WHALEY, K., BUCHANAN, W. W., *Recent Advances in Sjögren's Syndrome* in: HILL, A.G.S., *Modern Trends in Rheumatology*, vol. II, Butterworths, London, 1969, 139—157.

31) WHALEY, K., WEBB, J., MC AVOY, B. A. etc., *Sjögren's Syndrome. II-Clinical Associations and Immunological Phenomena*, Quart. J. Med., 1973, 42, 513—548.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

BOLI REUMATICE DE ORIGINE INFECȚIOASĂ SAU PRESUPUS INFECȚIOASĂ

4.1. REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

GENERALITĂȚI, NOMENCLATURĂ

Reumatismul articular acut (RAA) este o boală cu etiologie streptococică și mecanisme patogenetice multiple, în care cercetările din ultimele decenii au marcat succese incontestabile cu răsunet curativ și mai ales profilactic deosebit. Prin afectarea predominantă a copiilor și tinerilor și potențialul său de a realiza leziuni cardiace, a căror evoluție în timp se poate solda cu variate grade de invaliditate la vîrsta maximei productivități, RAA reprezintă o problemă medico-socială de primă importanță, intrînd în sfera de preocupări a medicilor de medicină generală, pediatrilor și interniștilor cu profil de cardiologie sau reumatologie. Este unanim admis că în țările în care profilaxia și tratamentul bolii au fost abordate pe baze științifice, dublate de o rețea organizatorică corespunzătoare, succesele înregistrate s-au ilustrat în diminuarea însemnată a morbidității prin RAA și sechelele sale valvulare. Datele statistice indică o astfel de situație și în țara noastră.

Prin natura determinărilor organice și mecanismele sale patogenetice, RAA face parte din grupul reumatismelor inflamatoare. Calificativul de „acut" se referă la manifestările întîlnite în cursul puseurilor, însă, în ansamblu, evoluția rămîne, cel puțin potențial, cronică, prin numeroasele recurențe posibile. Sub acest aspect denumirea încetățenită în literatura engleză sau germană de „febră reumatică" și poate cea utilizată mai demult la noi de reumatism cardioarticular, este preferabilă sinonimelor: poliartrită (reumatică sau reumatismală) acută sau boala Bouillaud-Sokolski.

ETIOLOGIE

Etiologia streptococică a RAA poate fi considerată ca și dovedită pe baza unor date epidemiologice, imunologice, clinico-terapeutice și profilactice. Argumentele cele mai convingătoare în această direcție rămîn: a) manifestarea puseului acut al bolii după scarlatină sau infecții acute ale rinofaringelui și coincidența epidemiologică a celor două categorii de

suferinţe, b) invariabila evidenţiere a dovezilor imunologice de infecţie streptococică recentă cu ocazia puseului sau recurenţelor de RAA, c) succesul măsurilor de profilaxie primară şi secundară cu ajutorul penicilinei.

DATE BACTERIOLOGICE

Streptococii sînt coci grampozitivi care au tendinţa să se dispună în lanţuri. Pe mediile de agar-sînge, coloniile pot determina hemoliza în halou, în legătură cu care se descriu trei categorii de streptococi: alfa, beta (hemoliză completă) şi gama. Pe baza acţiunii serurilor îndreptate împotriva antigenelor celulare polizaharidice se pot izola, după LANCEFIELD, trei grupuri principale: A, C şi G. Majoritatea streptococilor patogeni pentru om aparţin grupului A şi sînt betahemolitici. În cadrul acestui grup au fost descrise peste 50 de tipuri, pe baza compoziţiei antigenice a proteinei M (responsabilă de aspectul mat al coloniilor).

Streptococii produc şi eliberează în mediile de cultură un mare număr de substanţe *(Tabelul nr. 16)* (77). Dintre aceşti produşi extracelulari difuzibili, numai ultimul este specific grupului A, ceilalţi sînt comuni grupurilor A, C şi G.

Tabelul nr. 16

Produse difuzibile ale streptococilor grup A

Produsul	Caracteristici principale
Streptolizina O (SLO)	Oxigenolabilă, determinant antigenic larg utilizat în testele serologice care dovedesc infecţia recentă
Streptolizina S (SLS)	Poate fi extrasă prin ser, determină hemoliza pe plăcile de agar-sînge
Hialuronidaza	Produsă *in vivo* de majoritatea tulpinilor de toate tipurile
Streptokinaza	Capabilă să activeze plasminogenul seric în plasmină, fermentul proteolitic care degradează fibrina
Difosfo-piridinnucleotidaza	Asociată cu leucotoxicitate
Dezoxiribonucleaza	Cu patru componente distincte antigenice dar cu aceeaşi activitate biologică
Toxina eritrogenă Dick	Cu trei componente antigenice, responsabilă de erupţia din scarlatină
Proteinaza streptococică şi precursorul	Capabilă să digere proteina M şi prin aceasta să scadă virulenţa (proteina M protejează germenele împotriva fagocitozei)
Amilaza	
Esteraza	
Mitogenul	Induce transformarea blastică a limfocitelor periferice *in vitro*

EPIDEMIOLOGIA INFECŢIEI STREPTOCOCICE ÎN RELAŢIE CU RAA

În lumina concepţiei actuale asupra etiopatogeniei bolii, infecţia streptococică este obligatorie pentru producerea RAA. O mare parte din argumentele în favoarea acestei afirmaţii provin din studiile epidemiologice care s-au dovedit revelatoare. În privinţa porţii de intrare a microorganismului şi a caracterului acut sau cronic al procesului inflamator determinat de acesta, ca suferinţă pre-

mergătoare determinărilor mezenchimale, trebuie discutate mai multe eventualități.

Infecția streptococică a pielii (impetigo, piodermia) nu pare să se găsească într-un raport de cauzalitate cu RAA, deși ea a putut fi demonstrată în antecedentele recente ale bolnavilor cu glomerulonefrită acută difuză. Se știe dealtfel că tiparele epidemiologice ale celor două boli nu se suprapun exact (76), în cea mai mare parte datorită numărului limitat al tulpinilor nefritigene de streptococi. După KAPLAN și colab. (50), infecția cutanată diferă de cea faringiană nu numai prin localizare, ci și prin tipul de streptococ responsabil (M sau T) și/sau caracterul răspunsului imun al organismului. De remarcat că, recent, POPAT și RIDING (68) citează cazul de excepție al unui tînăr la care plăgi excoriate multiple ale mîinilor infectate cu streptococ au premers instalarea pancarditei acute reumatismale.

Apariția sezonieră a mai multor cazuri de RAA în colectivitățile de copii corespunde micilor epidemii de rinofaringite streptococice, favorizate de contactul direct. Contagiunea are loc în stadiile inițiale ale bolii prin picăturile lui Flügge în condițiile unei perioade scurte de incubație. Factori legați de vîrstă, climat, condiții socio-economice par să joace un rol important în susceptibilitatea față de infecție, iar pasajele succesive contribuie la selecționarea unor tulpini mai virulente. Supravegherea epidemiologică a colectivităților și mai ales infecțiile experimentale la voluntari, au arătat că microorganismul poate persista în faringe timp de mai multe săptămîni sau luni după stingerea fenomenelor clinice.

În literatura românească, noțiunea de infecție de focar a devenit aproape clasică în urma cercetărilor lui GOIA, LUPU, MOGA și alții. Pătrunderea streptococului în straturile profunde unde se poate închista poate avea două consecințe principale: favorizează acutizările ocazionale și creează condiții pentru o imunizare a organismului față de antigene bacteriene sau produse tisulare degradate (72). Asanarea focarelor de infecție contribuie la succesul profilaxiei RAA și a recurențelor sale.

Studiile epidemiologice au arătat că numai aproximativ 3% din subiecții care au prezentat infecție faringiană cu streptococ hemolitic au dezvoltat ulterior puseul de RAA (75), ceea ce arată că infecția streptococică este necesară dar nu suficientă pentru producerea bolii. Această constatare stă la baza introducerii noțiunii de „teren favorizant" în realizarea manifestărilor de RAA.

FACTORII FAVORIZANȚI ÎN PRODUCEREA RAA

Natura acestor factori nu este încă binecunoscută. S-a postulat asupra rolului accesoriu al unui virus, dar se pare că dovezile în acest sens nu sînt concludente (77).

O serie de cercetări au arătat că subiecții cu grup sanguin O sînt mai puțin susceptibili de a face RAA decît cei din grupurile ABH (13). O ipoteză speculativă leagă RAA de prezența în exsudatul faringian a unei substanțe de grup sanguin întîlnită la „nesecretorii" ABH și care ar deveni antigenică în prezența streptococului, determinînd un răspuns în autoanticorpi.

Rolul factorilor genetici a fost bănuit pe baza unor observații în le-

Scanned with OKEN Scanner

gătură cu probabilitatea crescută de a descoperi noi bolnavi cu RAA în familiile cu unul sau mai mulți propozanți bolnavi. Proporția copiilor afectați a fost, în unele studii, de 61,8%, dacă unul dintre părinți era reumatic. Revista unor publicații mai vechi i-a permis lui COSTE și colab. (23) să calculeze la 30,2% concordanța pentru RAA a gemenilor monozigoți, față de numai 6,9%, a gemenilor dizigoți. Datele mai recente indică diferențe mai mici: 18,7%, respectiv 2,5%. SPAGNUOLO și TARANTA, studiind manifestările clinice la 67 de perechi de frați și surori atinse concomitent de RAA, găsesc o similitudine semnificativă pentru coree, tipul de manifestare articulară, sau de valvulopatie secheiară. Autorii conchid că este puțin probabilă intervenția unor coincidențe metodologice, de mediu sau a factorilor infecțioși și pledează pentru o explicație văzută prin prisma eredității (77).

Datele prezentate mai sus susțin ideea că predispoziția față de RAA, mai degrabă decît însăși boala, are o componentă ereditară (11). Ipotezele cele mai realiste în legătură cu modul de realizare fenotipică a acestei predispoziții prevăd reactivitatea imunologică ca și mecanism operativ. S-a constatat că acei bolnavi care dezvoltă în timpul infecției faringiene titrurile cele mai mari de anticorpi antistreptococici sînt mai susceptibili să facă RAA. WAGNER și REJHOLEC (citați de LUPU și CIOBANU, 57) au stabilit că numărul cazurilor de RAA a fost mai mare la adolescenții care au reacționat cu titrurile cele mai ridicate de anticorpi incompleți după vaccinarea experimentală cu *Brucella abortus bovis*.

PATOGENEZĂ

Cu toate că etiologia RAA este cunoscută, mecanismele patogenice care leagă infecția cu streptococii betahemolitici de tip A și leziunile tisulare caracteristice bolii nu au fost încă complet elucidate. Caracterul polimorf al procesului inflamator reumatismal (exsudativ la nivelul seroaselor, proliferativ-granulomatos în miocard și destructiv-scleros pe valvule) face plauzibilă intervenția mai multor verigi patogenetice printre care cele mai bine argumentate de fapte sînt: a) invazia directă, b) acțiunea toxică, c) reacțiile alergice și d) autoimunitatea.

INVAZIA DIRECTĂ

Invazia directă cu streptococi a țesuturilor și în special a endocardului și miocardului a fost bănuită pe baza unor cercetări care datează de peste 30 de ani, în cadrul cărora microorganismul a putut fi cultivat din fragmente recoltate cu ocazia autopsiilor copiilor decedați cu cardită fulminantă. Asigurarea unor măsuri de asepsie riguroasă a scăzut simțitor proporția culturilor pozitive, dar nu le-a înlăturat. Posibilitatea ca streptococul să fi diseminat post-mortem în țesuturi, dar mai ales interferența posibilă a tratamentului cu penicilină, i-a făcut pe cercetători să părăsească această direcție de studiu.

Formele L ale streptococului sînt lipsite de peretele bacterian, dar sînt în schimb capabile să producă exotoxine. Faptul că acestea cresc cu ușurință în prezența penicilinei și impun exigențe speciale în cultivare a pus problema prezenței lor în leziunile reumatismale, explicînd pe de o parte

eşecurile tehnicilor bacteriologice obişnuite şi justificînd pe de alta studiile de acest fel în epoca postpenicilinică. Formele L obţinute *in vitro* s-au dovedit capabile să supravieţuiască *in vivo* şi, mai mult, au fost cultivate ocazional din sîngele bolnavilor cu RAA.

ACŢIUNEA TOXICĂ

Streptococii hemolitici sînt capabili să elibereze în mediile de cultură o multitudine de substanţe care se comportă ca enzime, toxine sau ambele. Dacă s-ar putea face o legătură între activitatea lor biologică şi leziunile tisulare ale RAA, s-ar explica în parte patogeneza acestora din urmă fără ca microorganismul să părăsească în mod obligatoriu faringele, întocmai cum *Corynebacterium diphteriae* realizează, spre exemplu, nevrita sau miocardita.

Streptolizina S este o toxină streptococică dotată cu proprietatea de a distruge lizozomii (82), eliberînd enzime autolitice capabile să inducă inflamaţia tisulară. Administrarea ei intraarticulară la iepuri poate realiza o artrită acută şi cronică în care s-a putut evidenţia intervenţia mecanismului lizozomal (83). Acţiunea toxică a SLS este inhibată în ser de o lipoproteină, care s-a dovedit a fi scăzută la bolnavii cu RAA. Capacitatea de a produce SLS este proprie şi streptococilor aflaţi în faza de nondiviziune şi ca atare ar putea fi incriminată ca produsul extracelular eliberat în organism, o perioadă lungă de timp, la bolnavii purtători faringieni sau la cei cu infecţie de focar. Fiind lipsită de antigenicitate, acţiunea ei nu poate fi inhibată în cursul reacţiei umorale de apărare a organismului.

Streptolizina O, produsă pe cît se pare în cantitate mai mare de tulpinile izolate din faringele bolnavilor cu RAA, este de asemenea dotată cu capacitatea de a distruge lizozomii. Obiecţiile principale în legătură cu intervenţia ei în realizarea alterărilor tisulare sînt antigenicitatea şi prezenţa în cantitate mică la subiecţi sănătoşi. S-ar putea presupune totuşi că, complexele imune SLO-ASLO pot persista timp îndelungat în circulaţie şi că anumite structuri antigenice de la nivelul inimii intră în competiţie cu SLO (85), în ceea ce priveşte fixarea anticorpilor, scindînd complexele circulante.

Cercetările biologice au putut evidenţia o activare a fibrinolizei în cursul puseului acut reumatismal, concordantă cu creşterea fibrinogenemiei şi prezenţa infecţiei de focar (29, 30). Într-o încercare de interpretare a acestor constatări, unele enzime produse de streptococ (streptokinaza, hialuronidaza) s-ar comporta ca şi veritabili factori de declanşare *(trigger)* a inflamaţiei, activînd sistemul fibrinolitic şi kininogenetic, direct sau prin intermediul activatorului tisular al plasminogenului *(Fig. 38)*.

Injectarea intraperitoneală la şoareci a unui lizat ultrasonic de streptococi hemolitici grup A a permis realizarea unei boli experimentale caracterizată, printre altele, printr-o inflamaţie cronică a endocardului, miocardului şi pericardului. S-a notat predominanţa localizărilor pe inima stîngă şi similitudinea leziunilor cu nodulul Aschoff. Reacţia inflamatoare cu aspect cronic nodular este indusă probabil de un peptidoglican non-biodegradabil (42) şi se datorează unui mecanism toxic, întrucît apare în ţesuturile direct injectate după numai 3 ore. Evoluţia îndelungată a

Scanned with OKEN Scanner

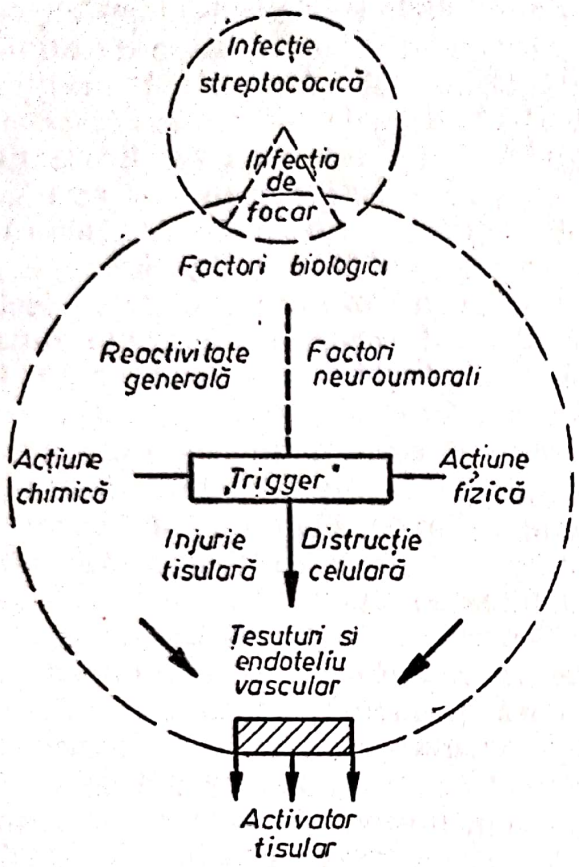


Fig. 38 **Mecanismul activării fibrinolizei în reumatismul articular acut**

procesului inflamator în absența streptococilor viabili are asemănări evidente cu determinările organice ale RAA.

REACȚIILE ALERGICE

Afirmarea intervenției mecanismelor alergice în producerea RAA, mult discutată la modul general, trebuie să țină seama de cercetările cu privire la relația epidemiologică între infecția streptococică și puseul acut reumatismal și de posibilitatea de a o încadra într-un tablou biologic comprehensibil.

Intervenția reacțiilor de hipersensibilitate, de tipul celor întîlnite în boala serului, este puțin probabilă deoarece perioada de latență la primul puseu este aceeași ca și la următoarele (nu scade progresiv) și nu se constată diminuări ale activității complementare a serului în cursul puseului de RAA.

Ipoteza alergică poate fi totuși luată în considerare pe baza similitudinii cu faza a doua a nefritei nefrotoxice. Un produs streptococic oarecare se leagă în țesuturi și determină apariția unei reacții imune mediate celular împotriva întregului, producînd leziunile tisulare. S-ar explica în acest fel lipsa hipocomplementemiei la reumatici. Pentru a dovedi acest mecanism ar trebui depistați produși streptococici în țesuturile afectate, problemă aproape insolubilă din punct de vedere al interpretării, dată fiind reactivitatea încrucișată între antigenele bacteriene și tisulare. MC LAUGHLIN și colab. (59) nu au putut dovedi o creștere a încorporării timidinei marcate în leucocitele periferice ale bolnavilor cu RAA și cardită, la stimularea cu antigene miocardice.

AUTOIMUNITATEA

Intervenția unor mecanisme autoimune în realizarea leziunilor cardiace din cadrul RAA a fost bănuită de peste trei decenii pe baza observațiilor în legătură cu depozitele de imunoglobuline și complement în miocardul copiilor decedați cu cardită fulminantă (47) și a prezenței în serul bolnavilor a unor anticorpi capabili să reacționeze cu țesutul miocardic autolog și omolog (48). Anticorpii circulanți pot fi depistați printr-o varietate de tehnici, incluzînd aglutinarea hematiilor tanate, testul de consum al antiglobulinei și imunofluorescența indirectă, și sînt mai frecvent întîlniți

Scanned with OKEN Scanner

la bolnavii cu cardită sau endocardită recidivantă (8, 9). Un pas important în această direcție de cercetare a fost făcut atunci cînd s-a dovedit reactivitatea imunologică încrucișată între antigene streptococice (independente de proteina M) și structuri ale miocardului, mușchiului striat sau neted și ale tunicii medii arteriolare (48, 79, 84). Cercetările lui ZABRISKIE (86) sugerează că antigenele streptococice legate de membrana sau peretele bacterian acționează ca și haptene (structural identice cu membrana sarcolemală) transportate de diferite proteine (proteina M?).

Este interesant faptul că alte antigene bacteriene, cele polizaharidice, au fost descoperite ca avînd o reactivitate încrucișată față de glicoproteinele valvulelor cardiace (39) și față de proteinpolizaharidele din țesutul conjunctiv în general (70). Anticorpii induși prin aceste antigene nu reacționează cu structuri ale mușchiului cardiac, ceea ce sugerează că mecanismele afectării valvulare diferă de cele operative la nivelul miocardului. Dealtfel KAPLAN și CLEMENTE (49) au demonstrat prezența depozitelor izolate de IgG pe fibroblaștii valvulari (nu și pe cei miocardici) și fibrele colagene adiacente, în timp ce în miocard imunoglobulinele depozitate erau de tipul G, M și A, concomitent fiind prezentă și fracțiunea beta-1-c a complementului.

Recent s-a constatat că serurile de la mai mult de jumătate dintre bolnavii cu RAA și coree conțin anticorpi IgG care reacționează selectiv cu citoplasma celulelor din nucleii bazali ai creierului (45). Titrul acestor anticorpi evoluează paralel cu activitatea clinică a bolii. Ei sînt absorbiți de membrana celulară a streptococilor grup A dar nu și de membrana celulelor miocardice (73). Aceste cercetări aduc în discuție problema interesantă a patogenezei paralele a determinărilor cardiace și neurologice din RAA.

Privită în ansamblu, sfera perturbărilor imunologice din RAA circumscrie o multitudine de reacții capabile să explice tropismul mezenchimal al bolii în general și predilecția pentru afectarea inimii în special. Anticorpii circulanți, care apar ca urmare a stimulării antigenice prin infecția streptococică, survenită pe un teren favorizant (genetic determinat?), manifestă o reactivitate încrucișată față de diferite structuri antigenice ale organismului, declanșînd un lanț de reacții locale cu potențial histopatogen. Această ipoteză este redată schematic în *fig. 39*.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile anatomice caracteristice RAA sînt evidențiabile la nivelul inimii și mai puțin în articulații sau nodulii subcutanați.

Macroscopic, miocardul se prezintă la necropsie ca edematiat, palid și ușor hipertrofiat. Valvulele afectate prezintă noduli cu aspect translucid sau veruci la nivelul marginilor libere. Pe secțiunile microscopice, în stadiile inițiale, se constată degenerescență difuză (chiar necroză) a miocardului, tumefierea și degenerescența fibrinoidă a colagenului. Reacția inflamatoare apare ceva mai tîrziu sub forma unor celule mari mononucleare sau gigante multinucleare cu aspect caracteristic al nucleului (celulele lui Anicikov), care se dispun în coroană în jurul unor focare de degenerescență sau necroză (nodulii lui Aschoff, considerați

Scanned with OKEN Scanner

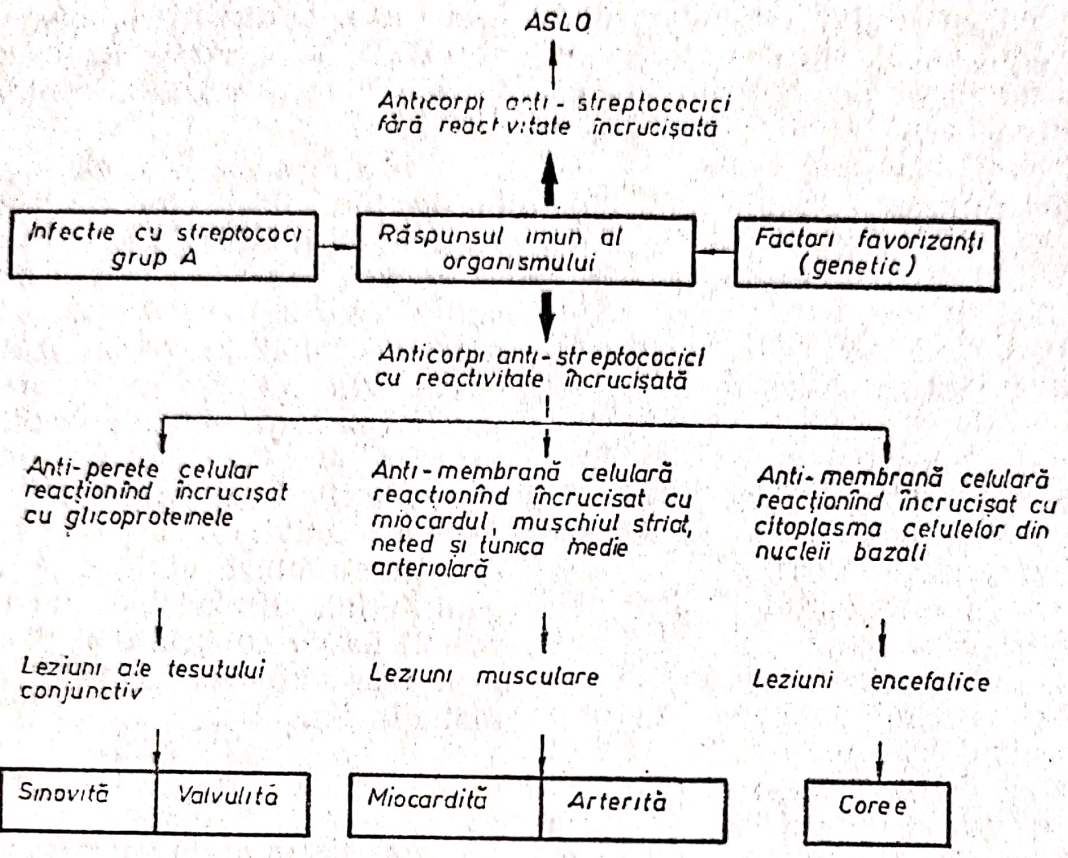


Fig. 39 **Rolul factorilor imunologici în etiopatogenia reumatismului articular acut**

specifici pentru RAA). În stadiile mai avansate, valvulele sînt deformate, îngroșate și retractate (74).

Articulațiile sînt tumefiate pe seama țesuturilor moi din jur și nu există semne de alterare a suprafețelor cartilajului sau formare de panus. Membrana sinovială prezintă o discretă îngroșare a stratului bordant, cu exsudație fibrinoasă la suprafață, și infiltrație perivasculară cu polinucleare în stratul subintimal (37). Uneori pot fi evidențiate mononucleare și celule multinucleate în infiltratul inflamator, ca și zone de degenerescență fibrinoidă.

Nodulii subcutanați sînt formați, în cea mai mare parte, dintr-un material fibrinoid cu puține celule, în marea majoritate fibroblaști și histocite și numai ocazional limfocite sau polinucleare. Celulele nu au tendința să se dispună „în palisadă", ceea ce diferențiază net aspectul față de cel al nodulilor reumatoizi.

TABLOUL CLINIC

În formele sale tipice (2/3 din cazuri), debutul RAA este precedat, cu aproximativ 2 săptămîni (interval de variație 7—28 de zile), de o infecție cu streptococ hemolitic grup A (rinofaringită, anginâ, scarlatină), după care urmează o perioadă de latență asimptomatică sau cu manifestări minime încadrate de MOGA (60) în așa-numita „stare postanginoasă": astenie, subfebrilități, cefalee, inapetență, acuze dispeptice etc.

Printre modalitățile de debut ale RAA cele mai frecvent întîlnite sînt (36):

- Debutul poliarticular febril cu poliartralgii fugace însoțite de febră și ușoară limitare funcțională;
- Debutul cardiac cu dureri precordiale, palpitații și tahicardie, uneori fenomene de insuficiență cardiacă: dispnee, hepatalgii și chiar edeme;
- Debutul cerebral, cu manifestări caracteristice de coree, care pot eventual urma unui traumatism fizic sau psihic;
- Debutul digestiv cu tablou dominat de dureri abdominale vagi, eratice, care pot atinge, în unele cazuri, o intensitate remarcabilă, pînă la a simula o urgență chirurgicală;
- Debutul febril, manifestat printr-o febră moderată de origine necunoscută, însoțit de cefalee, astenie, inapetență și alterarea stării generale.

În perioada de stare, RAA se manifestă prin fenomene generale (febră, astenie, transpirații) și simptome sau semne locale determinate de interesarea în cadrul bolii a diferitelor zone de țesut conjunctiv. Printre acestea din urmă, principalele manifestări interesează inima (cardita reumatismală), articulațiile, pielea și țesutul celular subcutanat (eritemul marginat și nodulii subcutanați) și sistemul nervos central (coreea).

MANIFESTĂRILE GENERALE

Febra este semnul general cel mai constant întîlnit în cadrul RAA și reprezintă un indicator clinic relativ fidel al activității procesului morbid. Prezentă uneori încă din stadiul de debut, ea poate îmbrăca aspecte variate în funcție de caz și mai ales de precocitatea tratamentului cu derivați salicilați. Clasic au fost descrise patru tipuri de curbe febrile: a) febra neregulată, b) subfebrilitățile prelungite, c) subfebrilități punctate de ascensiuni periodice, care se succed cu neregularitate, și d) hiperpirexia. Observația clinică atentă a permis stabilirea unei relații între ascensiunile febrile și momentul în care boala interesează noi articulații, cedînd pe cele anterior afectate. Durata perioadei febrile nu depășește de regulă 3 săptămîni, dar au fost descrise și evoluții spontane în care ea a persistat peste 30 de zile. Defervescența se produce de obicei în liză.

Tratamentul cu corticosteroizi și salicilați modifică aspectul curbei febrile în RAA. În mod obișnuit se obține o defervescență precoce, fără ca durata puseului evolutiv, dedusă din alți indicatori clinici sau din probele biologice, să fie semnificativ modificată. Din aceste constatări se poate deduce că în cadrul RAA pot exista perioade evolutive afebrile. Acestea se întîlnesc mai ales la bolnavii cu coree sau noduli subcutanați, care sînt considerate manifestări suficiente pentru a afirma activitatea procesului inflamator. Rezumînd, se poate considera că „febra este un indicator bun al inflamației reumatismale, dar absența ei nu ne îndreptățește la a afirma contrariul" (36).

Tahicardia regulată cu alură de 100—120 de bătăi pe minut este întîlnită adesea în cursul puseului de RAA, existînd uneori o discrepanță față de valorile termice. Dacă tahicardia persistă după defervescența obținută prin tratamentul cu salicilați, ea indică evolutivitatea procesului inflamator și, destul de verosimil, o accentuare a leziunilor miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii cu RAA se plîng adesea de astenie (care poate merge pînă la adinamie), transpiraţii (mai ales în formele predominant articulare) şi scădere în greutate. Ultima eventualitate este caracteristică copiilor şi indică fidel activitatea bolii.

CARDITA REUMATISMALĂ

Prin frecvenţa, gravitatea şi consecinţele lor îndepărtate, determinările cardiace din cadrul RAA reprezintă preocuparea principală a clinicianului şi, pentru majoritatea autorilor, însăşi esenţa bolii. Frecvenţa interesării inimii în procesul inflamator reumatismal este diferit apreciată în funcţie de criteriile luate în considerare. Totuşi, se ştie că riscul sechelelor valvulare este important la copil şi adolescent, devenind minim la adult şi, în general, după vîrsta de 24 de ani (36). Relaţia carditei cu boala, în general, şi evoluţia acesteia în timp poate fi astfel schematizată:

- Cu cît artrita este mai intensă cu atît cardita este mai puţin frecventă şi mai puţin gravă şi, invers, artrita este mai puţin marcată în cazul prezenţei carditei decît în lipsa ei.
- Cardita poate fi prezentă în lipsa artritei (cardita zisă „primară"), uneori fără manifestări clinice importante şi deci nediagnosticată decît retrospectiv pe baze prezenţei valvulopatiilor constituite.
- Prezenţa carditei la primul puseu reumatismal indică cu mare probabilitate consecinţe cardiace cu ocazia recurenţelor; care rămîn cu efecte minime sau nule asupra inimii dacă la puseurile precedente cardita nu a fost prezentă.

Endocardita (valvulita) în cursul carditei reumatismale poate fi bănuită în următoarele împrejurări: a) apariţia unor noi sufluri cardiace, b) modificarea suflurilor preexistente şi c) modificarea zgomotelor cardiace.

Suflurile sistolice, percepute la vîrf sau în zonele de auscultaţie aortică şi pulmonară, sînt constatarea cea mai frecventă în cadrul carditei reumatismale (peste 90% din cazuri). Ele au intensitate şi durată variabile (de obicei sufluri lungi, moi şi cu caracter descrescător şi se percep mai bine cînd bolnavul se află în decubit dorsal). Clinicianul este de multe ori în dubiu în legătură cu afirmarea naturii organice a suflurilor sistolice evidenţiate precoce în cursul puseului reumatismal. În unele cazuri, acestea sînt expresia insuficienţei mitrale funcţionale (prin dilatarea orificiului şi scurtarea relativă a pilierilor) şi reprezintă mai degrabă semnele miocarditei. Alteori suflurile sistolice sînt din categoria celor accidentale şi se datorează creşterii debitului cardiac în condiţiile febrei, tahicardiei şi anemiei. Ca regulă generală, caracterul organic al unui suflu sistolic apărut în cadrul carditei poate fi afirmat pe baza duratei (holosistolic) şi a criteriului evolutiv (evoluţia în timp spre insuficienţa mitrală organică constituită). Se apreciază că, în 70% din cazuri, suflurile sistolice ale carditei reumatismale dispar sub un tratament corect condus, evoluţia spre leziuni valvulare organice realizîndu-se în 30% din cazuri.

În unele cazuri, se poate evidenţia un suflu mezodiastolic la vîrf, care persistă pe toată durata puseului reumatismal, dispărînd odată cu acesta (suflul lui Carey-Coombs) şi se datorează, foarte probabil, unei stenoze mitrale relative. Mai rar se auscultă un suflu telediastolic scurt şi

Scanned with OKEN Scanner

nelegat de zgomotul II în zonele de la baza inimii, explicat prin închiderea incompletă a valvulelor sigmoide din cauza edemului, dilatării inelului valvular și a inflamației miocardului septal (43).

Diagnosticul cert de endocardită acută reumatismală se poate face de obicei atunci cînd în cursul evoluției apare un suflu diastolic în zona aortică, aspirativ, de intensitate descrescîndă și cu propagare spre vîrf, sau cînd apare uruitura caracteristică stenozei mitrale (eventualitate mai rar întîlnită în cursul puseului de RAA). Endocardita reumatismală mai poate fi afirmată cînd, în plin puseu de RAA, se produce o modificare evidentă (accentuare sau creștere ca durată) a unor sufluri preexistente cunoscute, sau cînd acestora li se adaugă altele considerate ca semnificative.

În general, semnele evidente ale diferitelor valvulopatii se instalează tardiv, în interval de cîteva luni sau ani de la puseul de RAA, care s-a manifestat sau nu prin componenta endocarditică a carditei reumatismale.

Miocardita este o constatare cvasiobligatorie în cadrul carditei reumatismale, cu condiția ca observația clinică și electrică a cazului să fie asigurată constant. Componenta miocardică poate fi bănuită atunci cînd este prezentă o tahicardie în disproporție cu temperatura sau cînd aceasta persistă după defervescență. Cardiomegalia, modificarea zgomotelor cardiace (diminuarea zgomotului I la vîrf, ritmul în trei timpi), tulburările de ritm și conducere și semnele de insuficiență cardiacă sînt elemente ale sindromului miocardic, care pot fi întîlnite în puseul de RAA cu carditâ. Semnele electrocardiografice cele mai revelatoare sînt: tulburările de conducere atrio-ventriculară (îndeosebi blocul frust cu alungirea intervalului PR) și intraventriculară, modificări ale fazei terminale neimputabile pericarditei și diferitele tulburări de ritm.

Pericardita este diagnosticată clinic numai la 5—13% din bolnavi, deși ca manifestare anatomică este prezentă la majoritatea cazurilor. Subiectiv, bolnavii se plîng de dureri retrosternale, iar la examenul obiectiv se pot evidenția semnele pericarditei serofibrinoase (frecătura pericardică) și mai rar ale pericarditei exsudative (modificarea ariei matității precordiale, aspect caracteristic al siluetei cordului la radioscopie sau supradenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă) (80).

Pancardita reumatismală descrisă de TROUSSEAU, cunoscută în literatură ca și *carditis fulminans*, reprezintă o stare gravă în care interesarea celor trei tunici ale inimii în procesul inflamator este rapidă și masivă. Situația este mai frecvent întîlnită la copii (14) și amenință în mod serios viața bolnavului, în special prin componenta miocardică și pericardică. Pe plan clinic, prima se traduce prin apariția în cadrul unui tablou de poliartrită febrilă a tahicardiei cu tulburări de ritm (adeseori parasistolie) și conducere (bloc AV de diferite grade), ritmului de galop și a semnelor de insuficiența cardiacă globală. Pericardita realizează în unele cazuri tamponada cordului cu insuficiență ventriculară dreaptă hipodiastolică (44).

MANIFESTĂRILE ARTICULARE

Manifestările articulare sînt semnele cele mai evidente și mai constante ale RAA pe plan clinic. Clasic,

Scanned with OKEN Scanner

ele se prezintă sub aspectul unei poliartrite cu interesarea simetrică a articulaţiilor mari ale membrelor într-un proces inflamator acut cu caracter fluxionar şi saltant. Articulaţiile afectate sînt dureroase (spontan şi la mobilizare activă sau pasivă), tumefiate (pe seama părţilor moi periarticulare, dar şi a hidartrozei), cu tegumentul supraiacent roşu şi cald. Concomitent, este prezent şi un grad de limitare a mobilităţii, care poate merge pînă la impotenţă funcţională. Fenomenele inflamatoare se instalează rapid, în cîteva ore, şi cedează, pe articulaţia prinsă în cîteva zile (caracterul fluxionar), pentru a apare din nou la alt nivel (caracterul saltant) încă înainte de a se fi stins complet pe articulaţia anterior interesată. Trecerea de la o articulaţie la alta se însoţeşte de regulă de ascensiuni febrile.

Artrita din RAA cedează spontan după un interval mediu de 3 săptămîni de evoluţie, fără a lăsa consecinţe locale (66). Tratamentul cu doze suficiente de steroizi sau salicilaţi influenţează de manieră netă semnele acute ale inflamaţiei articulare, deşi pot persista pentru un timp durerea şi o uşoară tumefiere a părţilor moi. Au fost descrise *rebound*-uri ale fenomenelor articulare după sistarea prematură a medicaţiei.

Caracterul total rezolutiv al artritei este extrem de evocator pentru RAA; o artrită care durează un timp mai îndelungat şi lasă sechele dureroase sau deformante, face improbabil diagnosticul. Tendinţa artritei de a nu se remite complet după puseul acut este considerată, de unii, ca şi indicator al evoluţiei ulterioare spre aşa-numitul „reumatism cronic fibros“ de tip Jaccoud (40).

Lipsa artritei din tabloul clinic al RAA este cunoscută (forma abarticulară, mai frecventă la copii). Există însă situaţii în care manifestările articulare ale bolii îmbracă un aspect atipic, atît sub raportul localizării şi răspîndirii, cît şi sub cel al evoluţiei. Artrita asimetrică este frecvent întîlnită, ca şi formele pauci- sau monoarticulare. Acestea din urmă sînt mai caracteristice adulţilor, deşi se pare că introducerea tratamentului precoce cu antiinflamatoare este principalul factor responsabil de această nouă patomorfoză (7, 41). Alte aspecte clinice atipice sînt artralgiile simple (fără semne nete de inflamaţie evidenţiabile obiectiv) şi interesarea în cadrul bolii a articulaţiilor mici ale mîinilor sau picioarelor, precum şi a altora cum ar fi: temporomandibulare, sternoclaviculare, cricoaritenoidiene şi chiar cele ale coloanei vertebrale.

MANIFESTĂRILE CUTANATE

Eritemul marginat (circinat sau anular) este considerat ca şi o manifestare tipică pentru RAA, dar incidenţa sa nu depăşeşte proporţia de 5—8% din cazuri. Se manifestă la început sub forma unor macule sau papule de culoare roşie-violacee, cu diametrul de aproximativ 3 mm, răspîndite mai ales la nivelul trunchiului şi a membrelor. Acestea cresc rapid în suprafaţă, evoluează excentric şi realizează în scurt timp leziuni extrem de caracteristice, cu centrul clar sau uşor pigmentat şi periferia formată dintr-o zonă eritematoasă net delimitată, uşor elevată de la planul tegumentului, cu un desen în formă de cerc sau segmente de cerc unite între ele sau separate (aspect festonat sau serpiginos). Leziunile

Scanned with OKEN Scanner

dispar la fel de repede cum au apărut pentru a se manifesta în altă regiune.

Alte semne cutanate, descrise cu mai mulți ani în urmă, nu sînt probabil manifestări ale RAA. Eritemul nodos, care poate apare în cadrul bolii, este considerat ca o reacție alergică necaracteristică, față de diferite antigene de origine bacteriană sau medicamentoasă (55).

Nodulii subcutanați Meynet sînt patognomonici pentru RAA și se întîlnesc la 5—20% dintre bolnavi. Presupusa lor relație cu formele grave de interesare cardiacă nu a fost confirmată. Se prezintă ca niște tumefieri conice sau rotunde, cu dimensiuni variabile între mărimea unei gămălii de ac și 2 cm, mobile față de piele și aderente uneori de planul aponevrotic sau proeminențele osoase, fără semne de inflamație locală. Repartizarea lor, adesea simetrică, se face de preferință la nivelul cotului, feței dorsale a mîinilor și picioarelor, maleolelor, rotulei, craniului și apofizelor spinoase vertebrale. La palpare au o consistență dură și sînt insensibili. Ca și alte manifestări reumatismale, apar și dispar repede, pentru a interesa alte zone ale corpului. Caracterul lor fugace explică probabil de ce nu sînt evidențiați la un număr mai mare de bolnavi cu RAA.

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE

Originea reumatismală a coreei acute Sydenham nu este pusă la îndoială, deși în unele observații au fost incriminate cauze diferite. Ea reprezintă o manifestare viscerală întîlnită aproape exclusiv la copii, uneori cu aparență clinică primitivă, alteori asociată carditei și/sau nodulilor subcutanați. Substratul anatomic este reprezentat de o meningoencefalită cu fenomene predominant exsudative (și deci reversibilă) care interesează îndeosebi nucleii bazali și capsula internă.

Debutul este brusc (uneori legat de un factor traumatic sau emoțional) sau insidios. Copilul prezintă un sindrom hiperkinetic caracterizat prin mișcări involuntare, neregulate, asimetrice, de amplitudine variabilă, cu aspect bizar, grotesc prin lipsa de sens, care interesează membrele, trunchiul, capul și mușchii mimicii (61). În formele progresive, se remarcă de la început o lipsă de „îndemînare", irascibilitate și grimase, interpretate în mod incorect de către profesori ca manifestări de indisciplină. La eforturi sau în stări emoționale, copilul poate prezenta dislalie, tulburări ale mersului și lipsă de control sfinctorian. Formele fruste evoluează cu un grad moderat de agitație musculară și pot fi diagnosticate numai printr-un examen clinic atent. Electroencefalograma arată uneori aspectul caracteristic de traseu cu unde lente (26).

Fenomenele durează în medie 7—8 săptămîni și se remit complet la capătul acestui interval. Recidivele sînt posibile, iar sechelele excepționale. În absența altor manifestări reumatismale, coreea evoluează fără febră.

Encefalopatia reumatismală supraacută descrisă de TROUSSEAU se instalează brusc în cursul unui puseu de RAA cu hipertermie, fenomene de hiperexcitabilitate psiho-motoare, stare confuzională și delir. În lipsa unui tratament imediat, starea evoluează rapid spre exitus prin hipertensiune intracraniană (4).

Succesiunea apariției principalelor manifestări clinice în cursul puseului de RAA, ca și durata lor în timp, este

Scanned with OKEN Scanner

diferită de la caz la caz. De obicei, durerile articulare şi abdominale sînt precoce, în timp ce coreea şi nodulii subcutanaţi sînt manifestări relativ tardive şi mai persistente. Schema din *fig. 40*, reprodusă după TARANTA (77), ilustrează secvenţa apariţiei cîtorva din manifestările clinice ale RAA, reprezentată pe o scară semilogaritmică. O serie de factori, dintre care principalii ţin de teren (sex, vîrstă) şi calitatea observaţiei clinice, sînt responsabili de diferenţele între

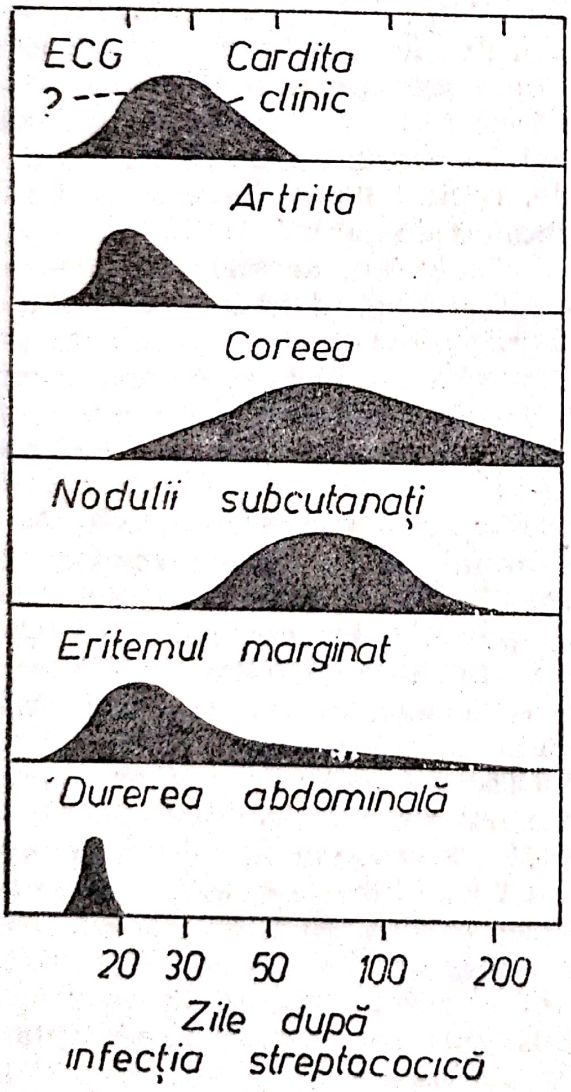


Fig. 40 Succesiunea cronologică a apariţiei diferitelor manifestări în cursul puseului de reumatism articular acut (după Taranta)

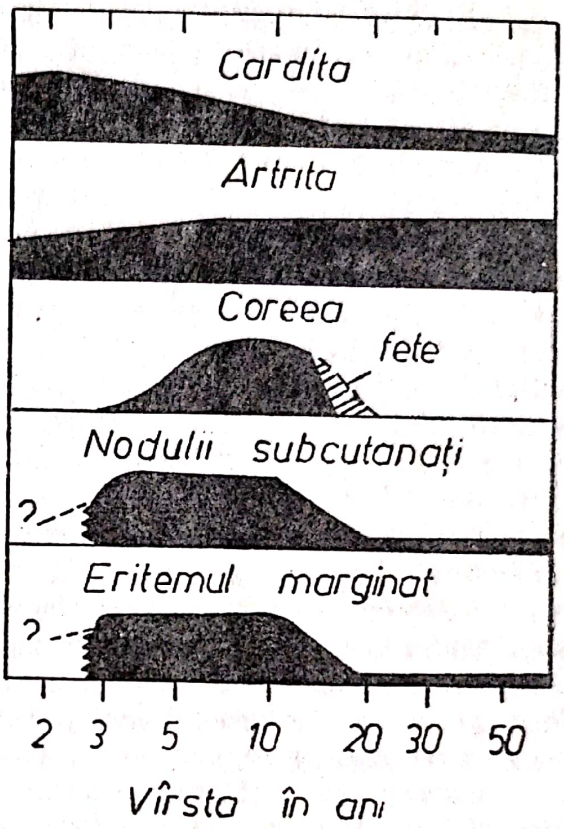


Fig. 41 Influenţa vîrstei şi a sexului asupra modalităţii de exprimare clinică a reumatismului articular acut (după Taranta)

datele statistice cu privire la asocierea semnelor organice la grupuri semnificative de bolnavi reumatici *(Fig. 41)*.

DATE DE LABORATOR

Modificările biologice care apar în cadrul RAA sînt de complexitate remarcabilă trădînd reacţia generală a organismului în cadrul procesului morbid. Investigaţia curentă de laborator este îndreptată în două direcţii principale: a) diagnosticul infecţiei streptococice recente sau actuale şi b) evidenţierea stării inflamatoare.

Scanned with OKEN Scanner

TESTELE PENTRU EVIDENȚIEREA INFECȚIEI STREPTOCOCICE

Aceste teste urmăresc evidențierea fie a streptococului hemolitic în exsudatul faringian, fie a anticorpilor circulanți îndreptați împotriva diferitelor componente difuzibile sau structurale ale germenului.

Culturile faringiene sînt utile pentru detectarea infecției streptococice numai dacă bolnavul se prezintă pentru examinare în perioada anginoasă sau postanginoasă precoce. De obicei, în momentul în care RAA a debutat, testele bacteriologice rămîn negative, mai ales dacă s-a utilizat tratamentul cu antibiotice, îndeosebi cu penicilină. Unele observații atrag atenția asupra posibilității ca germenele să lipsească în exsudat și să fie „ascuns" în criptele amigdaliene, de unde poate fi eventual cultivat prin recoltarea cazeumului exprimat prin presiune cu spatula.

Cercetarea prezenței anticorpilor antistreptococici este mult mai utilă pentru diagnosticul infecției recente deoarece nivelul maxim este atins în plină perioadă a puseului reumatismal și în plus permite eliminarea stărilor de purtător.

Anticorpii antistreptolizină O (ASLO) sînt crescuți la 70—80% din bolnavi, depășind titrul limită de 250 u.i./ml, începînd din a doua săptămînă de la debutul anginei sau faringitei cu streptococ hemolitic grup A. Nivelul maxim, uneori pînă la 2500 u.i./ml, este atins de obicei între săptămînile a 2-a și a 6-a, după care scade progresiv, revenind la normal uneori după mai multe luni (3). Lipsa augmentării ASLO la unii bolnavi s-ar putea explica prin faptul că unele tulpini de streptococi sînt incapabile să sintetizeze SLO sau că ASLO ar „cădea pradă" în ser acțiunii unor enzime proteolitice.

Metoda de evidențiere este reacția Rantz-Randall, al cărui titru reprezintă cea mai ridicată diluție de ser care inhibă complet liza hematiilor de iepure printr-o unitate standard de SLO. Condițiile testării *in vitro* cu ajutorul acestei metode sînt influențate de o serie de factori nespecifici (legați de colesterol, fracțiunea lipoproteică și alte componente ale serului), ceea ce explică falsele inhibiții ale SLO și deci titrurile ASLO ridicate, fără nici o legătură cu infecția streptococică, în boli cum ar fi hepatitele, tuberculoza, sindroamele nefrotice sau gamapatiile monoclonale (5, 6, 81, 87). Pentru înlăturarea acestor factori de eroare se utilizează diferite metode de delipidare a serului, determinările în fracțiunea gamaglobulinică izolată pe Sephadex-DEAE-50 (10) sau transformarea probei într-o reacție de aglutinare a latexului sensibilizat cu SLO (51).

Interpretarea clinică a determinărilor ASLO în RAA necesită cîteva precizări. Acest test de largă utilizare nu permite prin el însuși afirmarea RAA, dar negativitatea lui constantă și durabilă (după unii sub 333 u.i./ml) aruncă o umbră de îndoială asupra diagnosticului. Există posibilitatea valorilor normale ale ASLO serice în cazuri de coree sau de cardită izolată, observate tardiv în cursul evoluției unui puseu de RAA. Se insistă mult asupra necesității urmăririi dinamice (săptămînal sau bilunar) a activității ASLO serice la bolnavii cu RAA. Aceasta permite supravegherea în timp a acestui prețios indicator imunologic și mai ales poate surprinde creșteri moderate peste valorile „normale", care sînt la fel de semnificative în contextul cli-

Scanned with OKEN Scanner

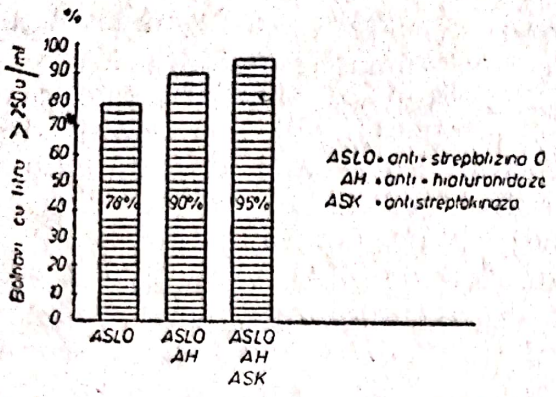


Fig. 42 Efectul combinării mai multor teste pentru diagnosticul infecției streptocice recente în reumatismul articular acut (după Taranta)

nic ca și titrurile de la început mult ridicate (2).

Răspunsul imun al organismului față de infecția streptococică este plurivalent. În serul bolnavilor pot fi evidențiați anticorpi îndreptați împotriva altor antigene difuzibile, cum ar fi streptokinaza, hialuronidaza, dezoxiribonucleaza sau difosfopiridinnucleotidaza, fără ca aceste probe să-și fi găsit încă o aplicare de rutină în laboratorul clinic. Totuși, utilizarea determinării concomitente a ASLO, antistreptokinazei și antihialuronidazei (63) poate ridica pînă la proporția de 90% respectiv 95%, dovezile imunologice pentru infecția streptococică recentă (21) *(Fig. 42)*. Evidențierea anticorpilor antidezoxiribonuclează B și antiproteină M poate fi făcută timp mai îndelungat după infecția streptococică (67).

TESTELE NESPECIFICE DE INFLAMAȚIE

Testele nespecifice de inflamație prezintă modificări însemnate în cadrul RAA.

VSH este accelerată practic în toate cazurile putînd atinge valori de pînă la 100 mm, la oră. Revenirea la normal se face numai odată cu stingerea puseului acut, după scăderea febrei și dispariția leucocitozei. Accelerarea VSH nu este întîlnită la bolnavii cu coree izolată și nu este atît de pronunțată în prezența semnelor de insuficiență cardiacă congestivă. În ansamblu este considerat ca unul din testele uzuale cele mai fidele pentru aprecierea evoluției procesului reumatismal, deși au fost citate cazuri cu persistența valorilor ridicate timp îndelungat, fără nici o indicație de activitate morbidă sau semnificație prognostică.

Leucocitoza (pînă la 10.000 elemente/mmc) și anemia moderată se înscriu printre modificările biologice nespecifice determinate de RAA.

Proteina C reactivă, capabilă să reacționeze *in vitro* cu polizaharidul somatic al pneumococului pentru a determina un precipitat, este prezentă în sînge într-o serie de boli și în special în RAA netratat. Pozitivitatea testului este în general concordantă cu accelerarea VSH. Absența proteinei C reactive exclude virtual RAA, la un caz dubios, excepție făcînd și aici bolnavii cu coree izolată. Tratamentul cortizonic realizează negativitatea promptă a reacției, iar suspendarea lui prematură poate fi însoțită de un *rebound* biologic.

Creșterea importantă a valorilor fibrinogenului A plasmatic (peste 500 mg%) este constant întîlnită în cursul puseului de RAA, existînd pe cît se pare o relație directă între nivelul atins și severitatea visceropatiilor reumatice și/sau numărul articulațiilor clinic afectate. De mare importanță sînt modificările calitative ale fibrinogenului, evidențiabile prin testul de polimerizare al lui Losner, care este, după cercetările lui PAPILIAN (65), DUȚU și colab. (30), un indicator biologic al evolutivității

procesului inflamator mai fidel decît VSH, pozitivîndu-se precoce și avînd în plus o semnificație prognostică în raport cu determinările organice ale bolii. Fibrinogenul B, care, după unii, ar fi un produs de copolimerizare tisulară al unor fracțiuni de fibrinogen cu glicoproteine *(fibrinogen — like)* apare dotat cu unele semnificații biologice si clinice asemănătoare testului Losner. Perturbările complexe ale fibrinoformării și fibrinolizei în RAA se traduc și prin unele modificări trombelastografice (31, 32).

În RAA, au fost descrise un număr impresionant de alte modificări ale proteinelor plasmatice, care se caracterizează în mare prin scăderea albuminei și creșterea alfa-2-globulinelor, gamaglobulinelor (în special fracțiunea gama-1-A) și glicoproteinelor totale (19). Aceste perturbări sînt evidențiabile prin cîteva teste de laborator clinic relativ simple: banda de coagulare Weltman, electroforeza în mediu acid pentru evidențierea orosomucoidului dependent de fracțiunea alfa-1-globulinică, testul la Cetavlon pentru aprecierea aproximativă a nivelului alfa-2-glicoproteinelor etc. (15, 58), dar care, în general, nu aduc un aport mai mare urmăririi dinamice a evoluției decît probele uzuale, cum ar fi VSH și proteina C reactivă.

ALTE PROBE BIOLOGICE

Probe biologice, cum ar fi determinările anticorpilor antimiocard, ale nivelului activității complementului seric și a fracțiunilor sale, cercetarea activității unor enzime, eliminarea urinară a unor metaboliți, cum ar fi 5-metoxitriptamina și acidul vanilacetic, nu își găsesc încă aplicarea în laboratorul clinic.

Este interesant de semnalat că s-a încercat stabilirea unei relații între prezența anticorpilor circulanți antimiocard și apariția sau severitatea carditei reumatismale. Deși există încă dubii cu privire la specificitatea de organ a testului de consum al antiglobulinei Steffen (15, 16), cercetări recente au indicat posibilitatea utilizării lui în detectarea unei cardite cu evoluție subclinică (8), mai ales că el se corelează relativ bine cu activarea imunologică a sistemului complementar în serul bolnavilor (33). Creșterea activității unor enzime serice, cum ar fi transaminaza GO, semnalată în puseul de RAA, nu pare să fie semnificativă pentru atingerea miocardului, datorîndu-se inflamației tisulare în general și chiar tratamentului cu aspirină.

Lichidul sinovial se prezintă cu un caracter serocitrin, limpede sau tulbure, vîscozitatea ușor scăzută și un număr mare de elemente celulare de exsudație, în majoritatea lor polinucleare. Ocazional se pot evidenția 5—10% celule cu aspect de ragocit (12).

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul RAA, ca și al altor boli dealtfel, se bazează pe analiza critică și interpretativă a datelor obținute prin anamneză, examenul obiectiv și investigațiile paraclinice. Polimorfismul simptomatic întîlnit în manifestările bolii, ca și numeroasele atipii ale tabloului clinic (dependente de vîrstă, stadiul evolutiv, tratamentele anterior aplicate și modificarea evoluției naturale a bolii în ul-

Scanned with OKEN Scanner

timii ani) impun clinicianului un exerciţiu care uneori se dovedeşte dificil. Aşa se explică interesul pentru căutarea unor criterii codificate în vederea stabilirii diagnosticului, tendinţă apărută mai întîi în clinica RAA şi extinsă ulterior în cele mai multe boli care alcătuiesc domeniul de preocupare a reumatologiei.

Criteriile de diagnostic propuse de JONES, în anul 1944, şi modificate sau revăzute ulterior în mai multe rînduri (1956, 1965), clasifică manifestările bolii în „majore" şi „minore", exclusiv pe baza semnificaţiei lor pentru diagnostic şi nu în raport cu severitatea lor momentană sau de perspectivă (77) *(Tabelul nr. 17)*. Prezenţa a două criterii majore sau a unui criteriu major şi două minore indică cu mare probabilitate diagnosticul de RAA, dacă se completează cu dovezile despre o infecţie streptococică recentă. Absenţa acestora din urmă ar face diagnosticul suspect, exceptînd situaţia în care bolnavul este văzut la un interval mare de timp de la infecţia premergătoare.

Există şi alte manifestări care sînt întîlnite în cadrul RAA şi care ar trebui luate în considerare în procesul stabilirii diagnosticului: vasculita cu diferite localizări (coronarită, orhită, epistaxis, purpură, tromboflebită), glomerulonefrita difuză sau în focare, serozitele (pleurezia, peritonita), „pneumonia reumatismală", hepatite, tendinite şi miozite etc. Interpretarea lor are avantajul metodologic de a înlătura judecata rigidă impusă de criteriile modificate după Jones.

Mai recent, DAVIS (25) propune o altă modificare a criteriilor lui Jones, stabilind grupuri de manifestări întîlnite mai frecvent la bolnavii cu RAA. După părerea autorului, privit sub acest aspect, diagnosticul devine mai discriminatoriu:

- Cardită + coree.
- Cardită + poliartrită migratoare.
- Coree + poliartrită migratoare.
- Cardită sau coree + oricare din următoarele: infecţie cu streptococ

Tabelul nr. 17

Criteriile lui Jones (modificate) pentru diagnosticul RAA

Criterii majore (M)	Criterii minore (m)	
Cardita Poliartrita Coreea Eritemul marginat Nodulii subcutanaţi	*Clinice*:	Febra Artralgia RAA sau cardiopatie reumatismală în antecedente
	Biologice:	Accelerarea VSH Proteina C-reactivă, leucocitoza Prelungirea intervalului PR pe ECG
La care se mai adaugă:		
Dovezi de infecţie streptococică recentă: creşterea ASLO sau apariţia altor anticorpi antistreptococici, culturi faringiene cu streptococ hemolitic A, scarlatină în antecedentele recente		
RAA foarte probabil: 2M sau M + 2m dacă se asociază una din dovezile pentru o infecţie streptococică recentă.		

Scanned with OKEN Scanner

hemolitic A, puseuri de RAA în antecedente, eritem marginat, noduli subcutanaţi.

• Anamneză de RAA cu cardită + poliartrită migratoare actuală + una din următoarele: infecţie streptococică, noduli subcutanaţi, eritem marginat.

• Antecedente heredocolaterale (rudă de gradul I) de RAA cu cardită + poliartrită migratoare actuală + una din următoarele: infecţie streptococică, noduli subcutanaţi, eritem marginat.

Avantajul acestei scheme este că nu leagă în mod necesar diagnosticul RAA de prezenţa carditei, care este dealtfel rară la adulţi, şi introduce factori de antecedente personale şi familiale în judecata clinică.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

În cele mai multe cazuri, diagnosticul de RAA este direct, dar un număr de bolnavi pot pune probleme de diagnostic diferenţial deoarece combinarea simptomelor şi semnelor şi antecedentele sugerează în acelaşi timp posibilitatea altor boli.

Diferenţierea RAA faţă de PR este necesară în unele situaţii, mai ales cînd sînt prezente concomitent manifestări inflamatorii apărute brusc pe articulaţiile mari şi noduli subcutanaţi. Totuşi, PR debutează mai rar acut, interesează concomitent şi articulaţiile mici simetric şi eventual coloana cervicală, apare la vîrsta adultului şi prezintă ca simptom incipient redoarea matinală. Erupţia cutanată maculo-papuloasă din PR juvenilă diferă semnificativ de eritemul marginat. Prezenţa simultană a artritei şi nodulilor subcutanaţi pledează la adult pentru PR, iar la copil pentru RAA. Incidenţa şi caracterul manifestărilor cardiace din cele două boli diferă semnificativ: rare (cu excepţia pericarditei) în PR şi frecvente, caracteristice şi cu potenţial evolutiv în RAA.

Probele biologice, cu excepţia consecinţelor imunologice ale infecţiei streptococice, nu au un caracter discriminatoriu evident. Se atrage atenţia asupra posibilităţii apariţiei „falşilor inhibitori" ai SLO în cazuri de PR (10). În PR juvenilă augmentările titrului ASLO sînt citate relativ frecvent.

În ansamblu, diagnosticul diferenţial pe baza aplicării riguroase a criteriilor codificate în cele două boli (Jones, respectiv Ropes), inclusiv a excluderilor (vezi capitolul PR), trebuie abordat cu circumspecţie întrucît s-a dovedit de multe ori înşelător (22).

Lupusul eritematos diseminat apare rar la copii, debutul poate fi legat de expunerea la radiaţia solară sau de administrarea unor medicamente, spre deosebire de al RAA, care este precedat de o rinofaringită sau anghină. Erupţia cutanată, predominant manifestă la nivelul feţei şi îmbrăcînd aspect de „fluture", nu poate fi confundată cu eritemul marginat, iar visceropatia diferă fundamental între cele două boli: nefrita în LED şi cardita în RAA. Eventuale manifestări coreiforme apar tîrziu în evoluţia LED. Testele imunologice sînt de mare utilitate în diagnosticul diferenţial, mai ales fenomenul LE şi anticorpii antinucleari. Complementul seric este scăzut în LED şi normal sau crescut în RAA.

Endocardita bacteriană subacută trebuie avută în vedere cînd un valvular prezintă febră şi artralgii. Lipsa de efect a aspirinei asupra fe-

Scanned with OKEN Scanner

brei, prezența purpurei, nodulii Osler, hematuria și splenomegalia pledează pentru endocardita bacteriană subacută. Dubiile pot fi eventual înlăturate prin hemoculturi repetate.

Artritele infecțioase sînt manifestări predominant localizate și nu cedează la tratamentul cu salicilați. Puncția articulară evidențiază aspectul purulent al lichidului sinovial iar culturile permit evidențierea agentului cauzator. O mențiune deosebită merită „reumatismul gonococic" și sindromul Reiter, al căror diagnostic de certitudine poate face necesară examinarea bacteriologică sau citologică a secreției uretrale.

Sarcoidoza poate realiza la debut un tablou clinic cu poliartralgii fugace și mobile, mai mult sau mai puțin fluxionare, însoțite de febră și eventual eritem nodos, care apar uneori după o angină și se manifestă într-un context biologic de inflamație nespecifică. Titrul ASLO este adesea mult ridicat, dar culturile faringiene rămîn negative pentru streptococul hemolitic. Orientarea corectă se bazează pe criteriul evolutiv, prezența altor determinări ale sarcoidozei, testul Kveim pozitiv, anergie tuberculinică și, la nevoie, examenul histologic (56).

Artrita acută gutoasă este de obicei localizată la nivelul articulațiilor halucelui și apare mai frecvent la adulți într-un context de antecedente heredo-colaterale și personale evocator. Formele poliarticulare pot fi diferențiate față de RAA prin hiperuricemie, prezența cristalelor uratice în lichidul sinovial și răspunsul prompt la colchicină.

Probleme deosebite de diagnostic diferențial ridică așa-numitul „reumatism streptococic postanginos" și „reumatismul subacut curabil", admise ca și entități slab conturate din punct de vedere nozologic în literatura franceză (17). Primul s-ar caracteriza prin apariția la 2—3 săptămîni de la o angină, interesînd într-un proces inflamator, cu peristență mai mare decît cel din RAA, articulațiile mediotarsiene, tibiotarsiene și mai rar radiocarpiene. Tabloul biologic este identic cu al RAA. Reumatismul subacut curabil a fost descris la adulți fără legătură obligatorie cu infecția rinofaringiană și se caracterizează prin debut mai puțin brusc și persistența în timp (luni de zile) a fenomenelor inflamatoare articulare, care se localizează mai ales la membrele inferioare (18). De menționat că aceste entități nu sînt acceptate de toți autorii și diagnosticarea lor reprezintă mai probabil o modalitate comodă de a „soluționa" un caz în condițiile practicii curente. Rezonabil, ele sînt forme atipice ale RAA și de multe ori apariția tardivă a semnelor de cardiopatie valvulară constituită tranșează retrospectiv diagnosticul.

EVOLUȚIE

Durata puseului acut reumatismal depinde de o serie de factori: manifestările sale clinice, criteriul luat în considerare pentru aprecierea terminării lui și precocitatea sau natura tratamentului aplicat. De regulă puseul acut în cazurile cu artrită izolată evoluează o perioadă mai scurtă decît în cele cu coree sau cardită. Aplicarea exclusivă a criteriului clinic stabilește de regulă mai precoce punctul final al atacului reumatismal decît ar face-o revenirea la normal a testelor biologice zise „de fază acută", deși există cazuri în care manifestă-

Scanned with OKEN Scanner

rile majore ale bolii, cum ar fi coreea și mai rar eritemul marginat sau nodulii subcutanați, apar după normalizarea VSH și negativarea proteinei C reactive. FEINSTEIN și SPAGNUOLO (35) apreciază durata medie a puseului acut la 109±57 de zile pe o serie mixtă de bolnavi supuși sau nu tratamentului.

Evoluția ulterioară constituie o problemă de dezbatere în principiu, a cărei cheie ar fi răspunsul la întrebarea dacă RAA este o boală acută sau cronică? Cîtă vreme nu s-a cunoscut relația între infecția streptococică și recurențele RAA a existat tendința de a se atribui agravarea progresivă a cardiopatiilor reumatismale continuării subclinice a procesului inflamator la nivelul inimii. Aplicarea riguroasă a procedeelor de profilaxie secundară și succesul lor evident, a schimbat datele problemei. Totuși, RAA trebuie privită ca și o boală cronică (chiar dacă evoluția este intermitentă, legată de noi infecții streptococice), și, în acest sens, noțiunea de perioadă de latență adoptată de literatura autohtonă, se dovedește deosebit de utilă, incluzînd pentru circumstanță, cel puțin potențialul evolutiv al determinărilor cardiace. În legătură cu acestea, noile cunoștințe, bazate pe imunopatologia cardiopatiilor în general, deschid perspective interpretative interesante.

Pentru moment noțiunea de perioadă de latență trebuie înțeleasă ca și perioada în care un bolnav cu RAA, cu sau fără cardită în antecedente, este predispus la recurența atacului acut în legătură cu noi infecții rinofaringiene cu streptococ hemolitic. Starea rămîne asimptomatică din punct de vedere clinic, cu excepția posibilelor manifestări ale valvulopatiei sechelare, iar probele biologice trebuie interpretate cu prudență. Conceptul clasic al „reumatismului cardiac evolutiv" sau al activității reumatismale persistente nu se bazează pe nici un argument valabil, chiar dacă VSH rămîne accelerată sau se evidențiază noduli Aschoff la necropsie sau prin biopsie efectuată în cursul comisurotomiilor pentru stenoza mitrală (36). De regulă acestea sînt cazuri în care se manifestă o recurență reumatismală recentă pe fondul unor leziuni cardiovalvulare extinse și lipsa unei rezerve funcționale miocardice suficiente.

Aproximativ la 3% din bolnavii cu RAA, durata puseului depășește 6 luni (durata medie + 2 deviații standard). Situația apare mai ales la subiecții care au prezentat mai multe puseuri acute în antecedente și apariția tardivă a carditei sau nodulilor subcutanați nu este exclusă, deși argumentele pentru infecția streptococică recentă (ASLO serice) lipsesc cu desăvîrșire. Este posibil ca unele din aceste cazuri să fie descrise în unele publicații ca reumatism subacut curabil.

Recurențele RAA apar în studiile epidemiologice ca legate de infecția streptococică. Bolnavii care au avut un puseu de RAA, mai ales cei cu cardiopatie reumatismală, sînt predispuși să reacționeze la noi infecții streptococice de o manieră similară. Infecțiile acestea nu ating de obicei pragul clinic, dar se caracterizează prin creșteri semnificative și precoce ale titrului ASLO. Manifestările clinice cu ocazia recurențelor sînt de cele mai multe ori aceleași ca și la primul puseu, situație în care își găsește explicația agravarea progresivă a cardiopatiilor sechelare.

Toată lumea este de acord că evoluția RAA a suferit în ultimele decenii o modificare substanțială. Cauzele sînt în mod evident legate de profi-

Scanned with OKEN Scanner

laxia şi tratamentul infecţiilor streptococice cu ajutorul penicilinei, perfecţionarea strategiei diagnosticului în stadiile precoce şi, poate, o variaţie în „geniul epidemiologic" al bolii. PAILLOT şi colab. (64) comunică recent o comparaţie între două grupuri mari de copii reumatici, observate şi tratate între anii 1955—1961, respectiv 1965—1972. S-a constatat că bolnavii din al doilea grup au prezentat o frecvenţă mai mare a puseurilor primare în raport cu recidivele (mărturie a eficacităţii profilaxiei) şi cardită, comparativ, mai atenuată din punct de vedere clinic (independent de tratamentul cortizonic).

Problema evoluţiei RAA spre „reumatismul cronic fibros" de tip Jaccoud a fost discutată într-un alt capitol.

PROGNOSTIC

Prognosticul RAA este cel al cardiopatiilor pe care le determină. Mortalitatea a fost apreciată la 1% la primul puseu (şi se datorează de obicei carditei fulminante) şi la 2,3—3%, cu ocazia recurenţelor. Măsurile terapeutice şi profilactice, aplicate intensiv în ultimii ani în majoritatea ţărilor cu preocupări susţinute pe linia ocrotirii sănătăţii, au ameliorat prognosticul la bolnavii cu RAA.

TRATAMENT

Obiectivul principal al tratamentului în RAA este împiedicarea instalării leziunilor cardiace ireversibile, sau cel puţin oprirea evoluţiei lor într-un stadiu de maxim avantaj hemodinamic. Mijloacele care stau la dispoziţie pentru aceasta sînt: repausul, tratamentul antistreptococic şi antiinflamatoarele.

REPAUSUL

Bolnavii cu RAA necesită în mod obligatoriu spitalizare. Tratamentul la domiciliu va fi admis numai în cazuri cu totul excepţionale, cu condiţii deosebite de îngrijire şi supraveghere, şi în nici un caz la copii, cu ocazia primului puseu, cînd probabilitatea carditei este foarte mare.

Atitudinea faţă de repaus trebuie individualizată după caz. Bolnavii fără semne clinice sau electrice de cardită vor fi reţinuţi la pat pentru cel puţin 3 săptămîni, mobilizarea făcîndu-se treptat, chiar dacă tratamentul cu aspirină nu este terminat. Dacă suspendarea antiinflamatoarelor produce un *rebound* al fenomenelor articulare, repausul va fi reluat. Bolnavii fără cardită se vor putea ridica începînd din a 10-a zi a evoluţiei pentru necesităţi igienice limitate, cu condiţia ca artrita să nu fie localizată la membrele inferioare.

În prezenţa carditei, repausul este mai strict şi mai îndelungat. Cardita fără semne de dilatare a inimii sau fenomene de insuficienţă cardiacă necesită un repaus de circa 4 săptămîni. Cardiomegalia fără insuficienţă cardiacă comandă un repaus de aproximativ 6 săptămîni, cu permisiunea de mobilizare prudentă şi strict limitată după prima lună de evoluţie favorabilă. Fenomenele de decompensare apărute la un reumatic cu cardită obligă medicul să recomande repausul absolut pînă la completa lor dispariţie, cînd mobilizarea poate fi

Scanned with OKEN Scanner

făcută, la început în fotoliu, apoi continuată sub controlul clinic și electric riguros.

După o lună de la terminarea tratamentului puseului de RAA, bolnavii își pot relua activitatea școlară sau profesională. Aceasta va fi normală în lipsa sechelelor cardiace și limitată în privința eforturilor cotidiene sau a preocupărilor sportive la bolnavii cu cardiopatii reziduale în funcție de situație și de experiența curentă.

TRATAMENTUL ANTISTREPTOCOCIC

Teoretic, bolnavul cu RAA este în momentul puseului clinic manifest un convalescent în urma unei infecții streptococice. Totuși, necesitatea tratamentului etiologic în această fază este încă actuală pe baza unor considerente dintre care principalele ar fi: a) posibilitatea ca germenele să fie prezent, fie în exsudatul faringian, fie „ascuns" în criptele amigdaliene (38), b) probabilitatea ca bolnavul să fie expus infecțiilor intraspitalicești cu streptococ betahemolitic (57) și c) relația posibilă între persistența streptococului în organism și prelungirea puseului actual sau „pregătirea" recurențelor ulterioare (28).

Atitudinea de urmat este sintetizată, în conformitate cu recomandările Comisiei centrale române de studiu a reumatismului, după cum urmează (46):

- Penicilină G în doză inițială de 800.000 u.i., apoi doze de cîte 1.200.000 u.i./24 h, administrate fracționat, timp de 10 zile;
- Penicilină G în doză unică de 800.000 u.i., asociată cu benzatinpenicilină *(Moldamin)* 1.200.000 u.i.;
- Penicilină V în doză de 1.200.000 u.i./24 h, timp de 10 zile.

Studiile comparative nu au putut stabili existența unui beneficiu al acestui tratament „de eradicare", dar indicarea lui pare logică și pe de altă parte inocuitatea îl justifică.

TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR

În RAA, tratamentul antiinflamator este, în intenție, o acțiune patogenetică. Efectul favorabil se manifestă cu certitudine asupra artritei și mai puțin sigur asupra carditei. Oricum se pare că durata puseului reumatismal este scurtată, indiferent dacă se ia în considerare criteriul clinic (artrita, febra) sau revenirea la normal a testelor nespecifice de inflamație. Preparatele cele mai utilizate sînt acidul acetilsalicilic și hormonii steroizi (27).

Acidul acetilsalicilic este recomandat în doze de 0,10 g/kg/24 h imediat ce diagnosticul a fost stabilit, pentru o durată de timp care variază în funcție de caz. O schemă care s-a dovedit eficace prevede menținerea acestei doze pe toată durata activității clinice și biologice, după care doza se reduce la 3/4 pentru 3 săptămîni și apoi la 1/2 pentru cele 3 luni următoare. În practică, durata tratamentului cu aspirină poate fi apreciată pe baza întreruperii temporare a administrării la un moment dat (nu înainte de 6 săptămîni de la începere); lipsa *rebound*-ului fenomenelor clinice ar permite sistarea tratamentului. Utilizarea dozelor mai mari, recomandate de unii autori, nu este lipsită de pericole. Dacă există condiții, se preferă individualizarea dozei în funcție de criteriul salicilemiei „optime", de 25—35 mg% (52).

Introducerea corticoterapiei în RAA a acreditat ideea prema-

Scanned with OKEN Scanner

tură a unui efect salutar asupra carditei şi evoluţiei sale în timp. În realitate, steroizii suprarenali sînt dotaţi „cu acelaşi efect ca şi aspirina, numai mai rapid, mai complet şi mai periculos" (77). După BYWATERS, opiniile în legătură cu acţiunea lor terapeutică se împart în „studii entuziaste şi necontrolate şi studii controlate, dar lipsite de orice entuziasm". Cu toate acestea, indicaţiile corticoterapiei în RAA rămîn deocamdată stabilite după cum urmează:

- Cardita reumatismală (mai ales la persoane sub 25 de ani şi în prezenţa fenomenelor de insuficienţă cardiacă), cu prednison *(Supercortil)*, 40—60 mg/24 h, doză care poate fi crescută în cazul persistenţei fenomenelor de insuficienţă cardiacă;
- Pancardita reumatismală *(carditis fulminans)* şi encefalopatia reumatismală supraacută, cu hemisuccinat de hidrocortizon, 2 mg/24 h, în administrare intravenoasă, fără a depăşi, la copil, doza cotidiană de 80 mg (62).

Durata corticoterapiei este în medie de 2—3 săptămîni, după care dozele iniţiale se scad progresiv în interval de alte 3 săptămîni, după alţii (69), în 6 săptămîni. Se recomandă ca bolnavilor să li se administreze acidul acetilsalicilic încă o lună după încetarea corticoterapiei, pentru a împiedica eventualul fenomen de *rebound*. Preparatele cortizonice sînt, în general, suficiente pentru a trata singure insuficienţa cardiacă dată de cardita reumatismală şi fenomenele motoare ale coreei. Asocierea cardiotonicelor, respectiv a sedativelor şi tranchilizantelor, se individualizează după caz.

Alte antiinflamatoare, cu utilizare mai restrînsă în RAA sînt: aminofenazona *(Pyran)*, 0,03—0,05 g/kg/24 h, şi fenilbutazona, 3—6 mg/kg/24 h. Tratamentul cu antialgice de tipul codeinei sau paracetamolului sînt indicate de unii în formele artralgice simple ale RAA.

PROFILAXIE

Rezultatele profilaxiei RAA, spre deosebire de cele ale tratamentului curativ, s-au dovedit de o eficacitate remarcabilă. Situaţia se oglindeşte fidel în scăderea morbidităţii în toate ţările în care s-au aplicat măsuri organizatorice pe baze ştiinţifice, printre care se numără şi ţara noastră.

Măsurile profilactice vizează obiective diferite în funcţie de etapa evolutivă: a) profilaxia bolii (prin tratamentul infecţiilor streptococice apărute în populaţia generală), b) prevenirea recurenţelor (prin prevenirea infecţiilor streptococice la bolnavii reumatici cu sau fără cardiopatii sechelare) şi c) prevenirea endocarditei bacteriene subacute.

PROFILAXIA RAA PRIN TRATAMENTUL INFECŢIILOR STREPTOCOCICE

Tratamentul corect al faringitei (anginei) streptococice este condiţia esenţială a profilaxiei RAA (1). În condiţiile practicii cotidiene, diagnosticul etiologic este uneori dificil în absenţa posibilităţii de a efectua culturi faringiene. Clinic, angina streptococică debutează brusc cu febră, cefalee, disfagie, iar la examenul obiectiv se constată aspectul eritematos sau eritematopultaceu al mucoasei faringiene. Culturile din exsudat permit evidenţierea aspectului caracteristic al haloului de hemoliză de tip beta pe plăcile cu agar-sînge.

Scanned with OKEN Scanner

Atitudinea practică, izvorîtă din principiul „acum ori niciodată", este următoarea:

- Începerea imediată a tratamentului cu penicilină;
- Continuarea lui în cazul confirmării bacteriologice sau întreruperea în caz de rezultat negativ;
- Tratament susținut și obligatoriu cu penicilină în lipsa posibilității de efectuare a culturilor, mai ales la copii și adolescenți.

Dozele utilizate sînt de 600.000—1.000.000 u.i./24 h penicilină sau procainpenicilină G *(Efitard)*, administrate continuu timp de 10 zile, chiar dacă febra scade și bolnavul devine asimptomatic (20). În funcție de situație și de posibilități, aceste preparate se pot combina (procainpenicilină G, 600.000 u.i./24 h, în primele zile, urmată de penicilină V în următoarele) cu condiția ca intervalul minim de tratament de 10 zile să fie respectat. În caz de intoleranță la penicilină se pot încerca preparatele semisintetice (ampicilina, meticilina) sau eritromicina, în doză cotidiană de 600—1000 mg, în funcție de vîrstă.

Recent ELIAS și colab. (34) propun pentru tratamentul anginelor streptococice trei scheme de administrare a penicilinelor injectabile, cu ajutorul cărora se obțin între 82—96% vindecări bacteriologice *(Fig. 43)*:

- 800.000 u.i./24 h. penicilină G, timp de 4 zile, și 600.000 u.i. benzatinpenicilină *(Moldamin)*, în ziua a 5-a, urmată de o doză egală, după 7 zile;
- Administrarea inițială de 600.000 u.i. benzatinpenicilină, continuarea curei, începînd din ziua următoare, cu penicilină G 800.000 u.i./24 h, timp de 4 zile, urmată, în ziua a 6-a, de o nouă doză de 600.000 u.i. benzatinpenicilină;
- De patru ori cîte 600.000 u.i. benzatinpenicilină, la intervale de cîte 3 zile.

Ideală ar fi verificarea bacteriologică pentru a avea certitudinea vindecării. În absența acesteia, pacientul va fi supravegheat clinic și eventual biologic (titrul ASLO), timp de 2—4 săptămîni.

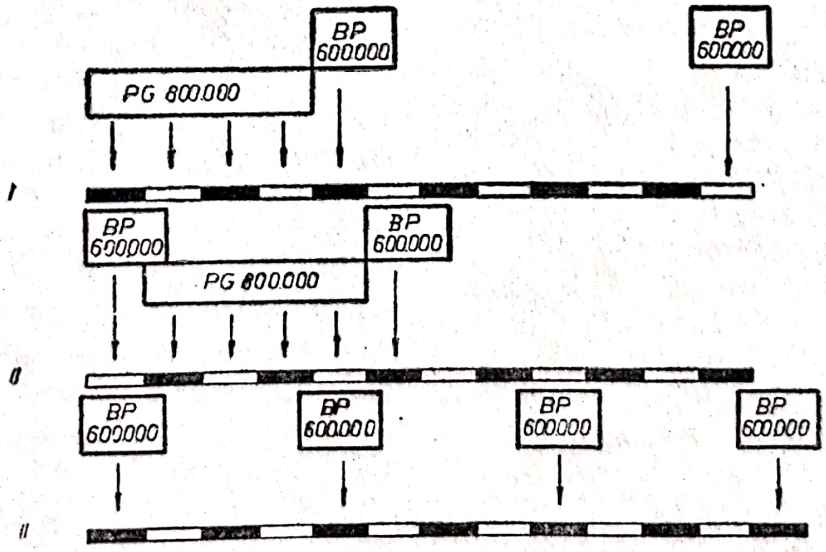


Fig. 43 Scheme de tratament cu peniciline în anginele streptococice

PREVENIREA RECURENȚELOR RAA PRIN PREVENIREA INFECȚIILOR STREPTOCOCICE

Prevenirea noilor infecții streptococice la bolnavii care au avut unul sau mai multe atacuri de RAA este un deziderat ideal și singurul în măsură să împiedice instalarea leziunilor cardiace sau agravarea celor reziduale (53). În acest fel măsurile de profilaxie secundară continuă în mod firesc scopurile tratamentului „de eradicare" aplicat în cursul puseului acut reumatismal.

Metoda cea mai bună este administrarea lunară a 1.200.000 u.i. benzatinpenicilină intramuscular, care este suficientă pentru a asigura rezultatele bune observate în studiile de durată (78). Se pare că în cazul preparatului *Moldamin,* repetarea dozelor trebuie făcută la 14 zile pentru a asigura penicilinemia eficace.

Care trebuie să fie durata tratamentului profilactic? DAGONET (24) crede că ar fi suficientă administrarea lui pe o durată de 5 ani, deoarece 90—95% din recurențele reumatismale apar în cursul acestui interval, iar la capătul lui, un copil fără cardiopatie, se comportă normal. Dacă întreruperea se face mai înainte, 90% din recurențe apar în anul suspendării profilaxiei. Majoritatea autorilor sînt însă de părere că aplicarea dozelor intermitente de benzatinpenicilină, trebuie făcută la toți reumaticii pînă la împlinirea vîrstei de 25 de ani. În acest scop, rețeaua teritorială de pediatrie va preda la timpul potrivit evidențele acestor bolnavi cabinetelor de adulți.

Dispensarizarea activă a copiilor reumatici, cu sau fără sechele valvulare, este o problemă actuală de ocrotire a sănătății și se face cu succes în sanatoriile de postcură dotate cu posibilități de instruire școlară și asistență medicală calificată. Printre măsurile destinate prevenirii recurențelor se numără: a) ridicarea rezistenței generale a organismului prin cure balneo-climatice, cultură fizică medicală, dietovitaminoterapie, b) evitarea expunerilor la condiții meteorologice care ar putea favoriza infecțiile faringiene cu streptococ hemolitic, c) cure intermitente cu antiinflamatoare (inutile după unii) și d) asanarea infecției de focar dacă aceasta este certă. În legătură cu aceasta din urmă, atitudinea de urmat este în funcție de experiența individuală. Există părerea că s-a abuzat prea mult de această intervenție în ultimii ani (54, 71).

PREVENIREA ENDOCARDITEI BACTERIENE SUBACUTE

Bolnavii cu cardiopatii valvulare sechelare sînt expuși grefelor bacteriene survenite spontan sau în urma manevrelor terapeutice stomatologice, amigdalectomiei, adenoidectomiei, sondajelor vezicale sau endoscopiilor. Indicațiile profilactice nu sînt încă stabilite pentru toate aceste situații, dar rămîne valabil principiului protecției cu antibiotice. Spre exemplu amigdalectomia va trebui precedată cu o oră de administrarea a 600.000 u.i. procainpenicilină G, în asociație cu 200.000 u.i. penicilină G cristalină, repetată o dată pe zi, în următoarele 2—3 zile.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1) ALBRECHT, H. J., *Prävention in der Rheumatologie,* Z. Allgemeinmed., 1974, 50, 1335—1340.

2) ANSELL, B.M., *Clinical Significance of Laboratory Tests in Rheumatic Diseases,* Practitioner, 1974, 213, 184—188.

3) ARLET, J., *Le laboratoire dans les rhumatismes inflamatoires,* Cah, Méd., 1974, 96, 1717—1727.

4) BACCARINI, V, *L'urgenza in reumatologia,* Boll. Centro Reumatol., 1974, 11, 82—85.

5) BADIN, J., BARRILEC, A., *Streptolysin O Inhibition by Serum Gamma-G-Globulin and Beta-Lipoprotein After Blocking Nonesterified Cholesterol by Digitonin,* J. Lab. Clin. Med., 1970, 75, 975—982.

6) BADIN, J., DENNE, M. A., *Inactivation progressive de la streptolysine O incubée seule et en presence de beta-lipoprotéine,* Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 433—438.

7) BASTERMAN, E., *The Changing Face of Acute Rheumatic Fever,* Brit. Heart., J., 1970, 32, 579—583.

8) BOERIU, I. N., DEJICA, D., BOLOȘIU, H. D., DUMA, V., *Antimyocardial Antibodies in Heart Disease. II-Immunofluorescent Patterns in Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease,* Internal Med., 1975, 13, 147—152.

9) BOERIU, I.N., DUȚU, A., BOLOȘIU, H. D., etc., *Studiul anticorpilor antimiocard în cardiopatii. III—Evidențierea anticorpilor antimiocard prin testul de consum al antiglobulinei în reumatismul articular acut și cardiopatia reumatismală,* Clujul Med., 1975, 48, 17—20.

10) BOLOȘIU, H. D., BENGA, G., *Cercetări privind activitatea inhibitorilor nespecifici ai streptolizinei O,* VII-a Sesiune Științifică I.M.F. Cluj, 15—16 XII 1967.

11) BOLOȘIU, H. D., DUȚU, A., *Rolul factorilor ereditari în etiopatogenia reumatismului articular acut,* Viața Med., 1970, 17, 563—565.

12) BOLOȘIU, H. D., PODUȚ, A., *Valoarea diagnostică a studiului citologic al lichidului sinovial,* Spitalul, 1973, 86, 211—218.

13) BONVINI, E., GUALANDRI, W., ROSASCHINO, F., *Sui rapporti tra malattia reumatica e distribuzione dei gruppi sanguini ABO,* Reumatismo, 1968, 20, 550—552.

14) BROWNELL, K. D., BAILEN-ROSE, F., *Acute Reumatic Fever in Children,* J.A.M.A., 1973, 224, 1593—1600.

15) CAPURSO, A., SFORZA, E., MANFREDI, F., *Sul significato clinico di alcune prove umorali nella malattia reumatica di Bouillaud I—La prova al Cétavlon,* Reumatismo, 1968, 20, 26—33.

16) CAPURSO, A., SFORZA, E., MANFREDI, F., *Idem. II—La prova di Steffen,* Reumatismo, 1969, 20, 48—52.

17) CHABOT, J., *Les consultations journalieres en rhumatologie,* Masson & Cie., Paris, 1965.

18) CHEVALLIER, J., *Rhumatisme articulaire subaigu curable, rhumatismes postangineux, rhumatismes infectieux,* Rev. Rhumat., 1963, 30, 204—213.

19) CAVELLIER, J. GOLLET, P., *Les tests biologiques de l'inflammation rhumatismale au cours, au décours et a distance de la crise de rhumatisme articulaire aigu,* Path. Biol., 1964, 12, 828—836.

20) COLCHER, I. S., BASS, J. W., *Penicillin Treatment of Streptococcal Pharingitis,* J.A.M.A., 1972, 222, 657—660.

21) CONTERNO, G., RAMELO, A., COLONGO, P. G., *Anti O streptolisine, antistreptochinasi e antistreptohialuronidasi in corso di streptococcia e malattia reumatica,* Ann. Sclavo, 1964, 6, 881—892.

22) COSTE, F., *Valeur des criteres de l'ARA pour le diagnostic entre polyarthrite rhumatoide et rhumatisme articulaire aigu* in: KELLGREN, J. H., JEFFREY, M., BALL, J., *Epidemiology of Chronic Rheumatism,* Blackwell, Oxford, 1963, 202—210.

23) COSTE, E., DELBARRE, F., FREZAL, J., PELTIER, A., *Facteurs génétiques*

Scanned with OKEN Scanner

74) SCOTTI, T. M., *Pathology of the Heart* in: ANDERSON, W. A. D., *Pathology*, vol. I., C. V. Mosby Co, St. Louis, 1971, 589—705.

75) SIEVERS, J., HALL, P., *Incidence of Acute Rheumatic Fever*, Brit. Heart J., 1971, 33, 833—836.

76) STOLLERMANN, G. H., *Nephritogenic and Rheumatogenic Group A Streptococci*, J. Infect. Dis., 1969, 120, 258—263.

77) TARANTA, A., *Rheumatic Fever* în: HOLLANDER, J. L., MC CARTY, D. J., *Arthritis and Allied Conditions*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, 736—820.

78) THOMPKINS, D. G., BOXERBAUM, B., LIEBMAN, J., *Long-Term Prognosis of Rheumatic Fever Patients Receiving Regular Intra-Muscular Benzathine Penicillin*, Circulation, 1972, 45, 543—551.

79) WAGNER, M., WEPPE, C., *Das Vorkommen kreuzreaktiver Antigene im Herzmuskelgewebe und Streptococcus Pyogenes. II-Der fluoreszenzserologische Kulturen von Rattenherzzellen, Z.* Immun. Forschg., 1972, 144, 316—321.

80) WALKER, C. M. H., *Rheumatic Heart Disease*, Practitioner, 1970, 204, 225—237.

81) WATSON, K. C., ROSE, T. P., KERR, J. E. C., *Some Factor Influencing the Effect of Cholesterol on Streptolysin O Activity*, J. Clin. Path., 1972, 25, 885—891.

82) WEISSMANN, G., *Lysosmes*, N. Engl. J. Med., 1965, 273, 1084—1090.

83) WEISSMANN, G., BECHER, B., WIEDERMANN, G. etc., *Studies on Lysosomes. VII-Acute and Chronic Arthritis produced by Intra-Articullar Injection of SLS in Rabbits*, Amer. J. Path., 1965, 46, 129—147.

84) WINTERHOFF, D., THAMER, U., *Kreuzreaktive Antigene von hämolysierenden Streptokokken und Herzmuskel. I-Tierexperimentelle Befude, Z.* Immun. Forschg., 1972, 143, 76—93.

85) WINTERHOFF, D., GOTTHARDT, K., *Idem. II-Nachweis Kreuzreagienderer Antikörper in Humanseren mit erhöhten Antistreptolysin-Titern*, Z. Immun. Forschg., 1972, 144, 167—190.

86) ZABRISKIE, J. B., *Mimetic Relationship between Streptococci und Mamalian Tissues*, Adv. Immunol., 1967, 7, 147—154.

87) ZSCHEIDRICH, M., HENTZE, B., *Falsch pathologische Antistreptolysin-O-Titer bei Patienten mit Hyperlipoproteinemien*, Med. Welt., 1977, 28, 1114—1117.

4.2. SINDROMUL REITER

ISTORIC, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

În anul 1916, medicul militar H. REITER a descris cazul unui locotenent german de pe frontul balcanic, la care, după o perioadă scurtă de diaree sanguinolentă, s-a instalat o uretrită purulentă, conjunctivită şi, după cîteva zile, o poliartrită, predominant a genunchilor. Deşi nu există nici o îndoială că boala a fost descrisă de BRODIE încă din 1818, în literatură s-a încetăţenit denumirea de sindrom Reiter (SR) sau sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy. În lucrări mai vechi, suferinţa a fost numită diferit: uroartrita infecţioasă, artrita uretroconjunctivală, artrita uretrică sau venerianâ, artrita postdizenterică, poliartrita infecţioasă cu mucozită, irita dizenterică şi, mai recent.

Scanned with OKEN Scanner

sindromul oculouretrosinovial (articular).

După unii, termenul de boală Reiter ar fi mai adecvat întrucît cele trei elemente ale sindromului (uretrita negonococică, conjunctivita şi artrita) nu rezumă în întregime simptomatologia suferinţei (6). Entitatea clinică a acestei forme deosebite de reumatism inflamator, de origine încă incomplet cunoscută, este astăzi unanim acceptată, indiferent de numele pe care îl utilizăm.

ETIOPATOGENIE

Etiologia sindromului Reiter este obscură în ciuda numeroaselor lucrări clinice şi experimentale consacrate subiectului în ultimii ani. Natura infecţioasă este admisă de aproape toată lumea, dar persistă divergenţe de opinie asupra agentului cauzal. Ipoteza iniţială a lui Reiter în legătură cu intervenţia unei spirochete *(Spirochaeta forans)* sau implicarea unor agenţi bacterieni (gonococul sau baccilul dizenteric) s-au dovedit lipsite de argumente, în lumina aplicării tehnicilor bacteriologice clasice.

Atenţia multor cercetători a fost atrasă de posibila intervenţie a unor virusuri sau a mycoplasmelor (PPLO).

AMOR şi colab. (1), studiind 30 de cazuri de SR, găsesc, într-o proporţie de 80%, prezenţa incluziunilor citoplasmatice paranucleare, comparabile prin aspect şi afinitate tinctorială cu cele din trahom, limfogranulomatoza inghinală, psitacoză, uretrita amicrobiană sau unele conjunctivite. Celulele din sedimentul lichidului sinovial a 10 din 16 bolnavi, care au prezentat hidartroză în cadrul SR, au avut elemente citoplasmatice asemănătoare. Faptul că aceste elemente nu apar în celulele uretrei normale şi nici în alte forme de reumatism inflamator, cu excepţia SA, argumentează pentru originea virală posibilă a SR.

Acelaşi grup de cercetători reuşesc să cultive, doi ani mai tîrziu (3), agenţi de tipul bedsonia (organisme PLT) din lichidul sinovial a 57% din bolnavii de SR. Mai recent, DOURY şi colab. (12) şi PATTIN şi colab. (23) aduc argumente importante pentru intervenţia acestor organisme în producerea SR. Testul de transformare limfoblastică în prezenţa antigenelor bedsoniene a fost pozitiv la 72—75% din bolnavi (negativ la martori), începînd din luna a 4-a de la debut şi persistînd pe o durată de cîţiva ani.

FORD (17), revizuind cercetările care fac o legătură între mycoplasmele PPLO şi SR, consideră că lipsesc argumentele de implicare etiologică directă şi emite ipoteza, deloc neglijabilă, că între aceste organisme şi SR ar putea exista o relaţie indirectă, ca şi aceea dintre streptococ şi RAA. Această interpretare ridică problema existenţei unei verigi imunologice.O ipoteză autoimună în SR a fost avansată pe baza constatării unor anticorpi circulanţi, reactivi faţă de antigene din ţesutul prostatic normal, şi pe baza asemănărilor clinice ale bolii cu artrita experimentală prin adjuvant Freund (18).

Unele constatări epidemiologice mai recente readuc în discuţie ipoteza mai veche a infecţiei dizenterice în determinismul SR. CALIN şi FRIES (7) citează cazul interesant al echipajului unui crucişător din marina S.U.A. în care jumătate din membri au prezentat dizenterie cu *Shigella* (602 cazuri) după un picnic la bord. După un interval mediu de 16 zile, 9 dintre aceştia au avut manifestări de SR.

Scanned with OKEN Scanner

Introducerea largă a tipizării tisulare în reumatologie a permis să se constate asocierea frecventă (pînă la 65—70% din cazuri) a bolii cu antigenul HLA W_{27} (sau B_{27}) (13). Interpretarea acestor constatări prin prisma celor de mai sus şi prin analogie cu situaţia asemănătoare a altor boli din grupul reumatismelor inflamatoare cronice (SA şi AP, spre exemplu) aduce în discuţie rolul de *trigger* al unui factor infecţios (şi nu al unui anume agent patogen) în dezvoltarea SR pe un fond predispus genetic şi identificat deocamdată numai pe baza fenotipului HLA W_{27}.

Posibila pluralitate etiologică a bolii confirmă, cel puţin pînă în prezent, utilitatea păstrării denumirii de SR şi nu de boală Reiter.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Evoluţia modificărilor histologice la nivelul membranei sinoviale în SR trece prin trei faze (19).

În faza acută este caracteristică topografia în bandă superficială a leziunilor: edem care disociază stratul subsinovioblastic, hiperemie importantă a reţelei vasculare superficiale cu infiltrat perivascular predominant polimorfonuclear, cu tendinţă la pătrundere în profunzime. Stratul bordant al seroasei articulare este discret hiperplazic.

În faza subacută, leziunile sînt mai evocatoare: hiperplazia viloasă marcată fără stratificarea celulelor sinoviale din stratul bordant, care apare endoteliform, tendinţa spre o scleroză armonioasă a ţesutului de susţinere în care numeroasele secţiuni vasculare prezintă un perete îngroşat, de obicei asimetric, înconjurat de un infiltrat cu predominanţa limfocitelor şi plasmocitelor, care manifestă tendinţa de a pătrunde în peretele vascular disecîndu-l.

În faza tardivă, leziunile din SR sînt dominate de scleroza stratului profund al membranei sinoviale, care are un aspect mai mult sau mai puţin hialinizat, cu numeroase secţiuni vasculare, trădînd congestia.

TABLOUL CLINIC

SR este o suferinţă esenţialmente masculină (85—90% din cazuri), cu debut între 20—30 de ani şi cu tendinţa de a apare ca şi cazuri sporadice, dar şi ca veritabile mici epidemii. Cu toate că există numeroase excepţii, ordinea de apariţie a manifestărilor este următoarea: uretrită, conjunctivită, artrită. Dintre acestea, artrita domină tabloul clinic, atît ca şi severitate cît şi ca durată. Simptomele generale ale debutului sînt starea generală alterată, anorexia, scăderea în greutate şi febra în jurul valorii de 38°.

SINDROMUL GENITOURINAR

Este prezent la debutul suferinţei, fiind dominat de simptomele şi semnele unei uretrite cu variate grade de intensitate. De obicei, bolnavul se plînge de disurie şi apariţia unei secreţii uretrale opalescente, lăptoase sau franc purulente, uneori chiar sanguinolentă. Orificiul meatului urinar este adesea roşu şi tumefiat. Prezenţa gonococilor în secreţie nu exclude posibilitatea instalării unui SR. Uretrita posterioară, complicată cu prostatoveziculită şi chiar cistită hemora-

Scanned with OKEN Scanner

gică, a fost observată în cîteva cazuri care au evoluat cu disurie și hematurie.

De multe ori, simptomele locale sînt trecute cu vederea de către bolnav și diagnosticul este stabilit retrospectiv printr-o anamneză minuțioasă (5) sau prin evidențierea unei picături de secreție uretrală la manevra de exprimare a uretrei. Recidivele sînt frecvente și foarte adesea uretrita se cronicizează (24).

SINDROMUL OCULAR

Conjunctivita din SR este moderată, bilaterală și trecătoare. Bolnavul se plînge de senzație de arsură, lăcrimare și ușoară fotofobie. Hiperemia și exsudația conjunctivală este ușor de constatat la examenul obiectiv.

Alte manifestări oculare care pot coexista cu conjunctivita sînt: keratita punctiformă sau ulcerul cornean, iridociclita sau chiar retinita recurențială.

SINDROMUL ARTICULAR

Debutul manifestărilor articulare este de obicei brusc și survine în medie la 3 săptămîni după episodul uretritic inițial.

Se realizează un tip de artrită acută sau subacută cu durere, tumefiere, căldură locală, hidartroză și limitarea dureroasă a mișcărilor. Localizarea de predilecție este la nivelul membrelor inferioare (genunchi, glezne, articulațiile mici ale piciorului), cu tendință la asimetrie și persistență în timp a modificărilor. Au fost observate numeroase abateri de la acest tipar și nu rareori sînt afectate alte articulații, inclusiv sacroiliacele și micile articulații intervertebrale (11). Atrofia musculară este precoce și extensivă. Durerile la nivelul călcîiului (talalgiile), cînd sînt prezente, au o mare valoare diagnostică.

Fenomenele articulare ating nivelul maxim de intensitate și extindere într-un interval de două săptămîni, se ameliorează progresiv și, ca regulă generală, dispar la 2—4 luni de la debut. S-au citat cazuri cu artrite izolate și pasagere, ca și forme poliarticulare severe și extinse, cu persistență de peste un an. Episoadele articulare au tendința să recidiveze, probabil ca și rezultat al unor infecții recurente sau o reactivare a procesului morbid local (10), expunînd bolnavii la permanentizarea unor manifestări articulare și periarticulare reziduale.

Sechelele SR se observă mai ales la nivelul piciorului (talalgii, „picior dureros", picior plat, deformări „în gheară" ale degetelor etc.), a articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale. Sechelele SR de sacroileită și spondilită nu pot fi diferențiate de manifestările SA.

SINDROMUL DIGESTIV

Manifestările digestive în cadrul SR sînt reprezentate îndeosebi de enterită care se poate manifesta sub forma simplă a unui banal episod diareic sau ca un veritabil sindrom dizenteriform, cu 15—20 de scaune sanguinolente, într-o singură zi. Inconstant prezentă, enterita poate fi prima manifestare a SR și are o valoare diagnostică retrospectivă. De obicei, ea nu face parte din tabloul clinic al recidivelor.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL CUTANEOMUCOS

Balanita circinată difuză este cea mai frecventă manifestare din această categorie şi reprezintă un argument destul de important în susţinerea diagnosticului. Leziunea începe la nivelul glandului sub formă de mici pete cu aspect central solzos, ulceraţii superficiale izolate sau confluente cu aspect circinat şi se deosebeşte de herpesul genital prin respectarea pielii şi caracterul ei indolor. Leziunile maculoase sau ulcerative au mai fost semnalate la nivelul palatului şi feţei dorsale a limbii.

Mai puţin frecvente, dar deosebit de caracteristice, sînt leziunile descrise sub numele de keratodermia Vidal-Jacquet. Acestea se localizează de obicei la nivelul plantelor şi încep sub forma unor mici papule extensive, care se acoperă rapid cu o crustă hiperkeratozică, de cîţiva milimetri grosime, ce se descuamează în timp de cîteva săptămîni.

Uneori, leziunile cutanate, care se pot extinde şi la unghii, îmbracă aspectul manifestărilor psoriazisului, fapt care l-a determinat pe DRYLL şi colab. (15) să vorbească de forme de trecere între SR şi reumatismul psoriazic.

MANIFESTĂRI VISCERALE

Sînt citate în literatură numeroase tipuri de manifestări viscerale întîlnite în cadrul evoluţiei SR: insuficienţa aortică (9), miocardite, pericardite, pleurezii trecătoare, reacţii meningeale, splenomegalie, adenopatie etc. (16).

Figura 44 sintetizează principalele manifestări clinice ale SR pe o serie

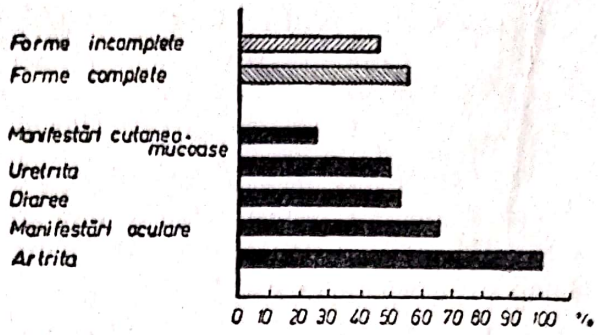


Fig. 44 **Incidenţa principalelor manifestări clinice în sindromul Reiter**

de 40 de cazuri observate în stadiul iniţial al evoluţiei în mediul militar (14).

DATE DE LABORATOR

Examinările de laborator în SR nu prezintă modificări caracteristice. Se notează o leucocitoză moderată (8.000—12.000/mmc) cu predominanţa polinuclearelor şi o uşoară deviere spre stînga a formulei leucocitare (inconstantă). VSH este accelerată şi poate rămîne ca atare chiar după dispariţia manifestărilor articulare. La examenul urinii se constată adesea piurie şi, în cazul cistitei hemoragice, hematurie. Titrul ASLO este normal, FR nu poate fi depistat, iar nivelul seric al acidului uric apare şi el ca şi normal.

Unii autori (2) acordă o semnificaţie patognomonică prezenţei incluziunilor virale în celulele epiteliale ale uretrei şi în cele din sedimentul lichidului sinovial. Acestea apar în coloraţia Giemsa-lent ca şi vacuole citoplasmatice, care conţin cîteva granulaţii de culoare roşie, şi care au tendinţa să împingă nucleul spre periferia celulei (20) *(Fig. 45)*.

Examenul lichidului sinovial arată o hipercelularitate (5.000—20.000

Scanned with OKEN Scanner

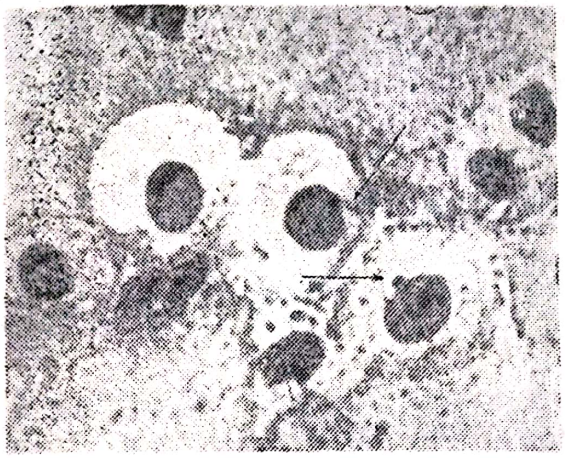


Fig. 45 Sindrom Reiter. Frotiu din raclatul uretral. Celule epiteliale cu incluziuni paranucleare. Coloraţie Giemsa-lent, M.O., Ob. imersie

leucocite/mmc), cu predominanţa polinuclearelor, dar cu o proporţie însemnată de mononucleare (pînă la 30%), care prezintă uneori un aspect particular (deşi nu caracteristic pentru SR), acela de macrofag neutrofilo-fagocitant (21). Nivelul complementului din lichidul sinovial este crescut.

SEMNE RADIOLOGICE

Modificările radiologice lipsesc aproape constant în stadiul acut al SR. În evoluţie se poate remarca o corelaţie între progresia simptomelor şi semnelor clinice articulare şi aspectul radiologic local: eroziuni care evoluează spre distrugerea structurii articulare (localizate cu predilecţie la nivelul articulaţiei interfalangiene distale a halucelui), tendinţă marcată la neoformaţie osoasă de origine periostală (pinteni calcaneeni exuberanţi), sacroileită necaracteristică, destul de frecvent unilaterală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul SR se bazează pe triada: uretrită, conjunctivită, artrită, la care mai poate fi adăugată şi diareea. După FORD (17), SR trebuie suspectat în cazul unei artrite asimetrice, cu localizare predominantă la nivelul membrelor inferioare, care apare la un bărbat tînăr, asociată sau precedată recent de uretrită şi/sau leziuni mucoase (conjunctivită, balanită) şi însoţită de durere la nivelul articulaţiilor sacroiliace sau regiunea lombară inferioară, durere şi sensibilitate la nivelul călcîiului sau sensibilitate (periostală) în apropierea unor articulaţii (uneori la nivelul joncţiunilor costocondrale) *(Tabelul nr. 18).*

Tabelul nr. 18

Criterii de diagnostic pentru SR
Predominanţa netă a sexului masculin la virstă tînără
Debut cu diaree şi/sau uretrită (de obicei după un contact sexual extraconjugal)
Febră moderată
Oligoartrită asimetrică cu localizare predominantă la nivelul membrelor inferioare
Dureri lombosacrate
Talalgii
Asocierea tabloului clinic articular cu leziuni cutanate sau mucoase (conjunctivită, balanită)
Manifestări similare în antecedente

De remarcat că un tablou clinic articular evocator pentru SR obligă la căutarea atentă a celorlalte manifestări (uretroprostatita, leziunile cutanate şi mucoase) care pot fi inaparente şi scapă observaţiei superficiale. Cercetare incluziunilor celulare de origină virală, examenul radiologic şi puncţia-biopsie sinovială, completează argumentele diagnosticului pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Între 33—45% din cazurile de SR, triada clasică uretrită, conjunctivită, artrită este incompletă ceea ce face diagnosticul mai dificil. ARNETT și colab. (14) insistă recent asupra unor criterii discriminatorii cu valoare orientativă în diagnostic: oligoartrita asimetrică a membrelor inferioare, talalgiile, scăderea în greutate și, mai cu seamă, antigenul HLA W_{27}, care ar fi prezent în cvasitotalitatea cazurilor.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Debutul brusc, poliarticular al SR poate sugera diagnosticul de RAA. Predominanța manifestărilor articulare la nivelul membrelor inferioare, lipsa caracterului saltant și fluxionar al artritei, absența anginei premonitorii și titrul normal al ASLO transează diagnosticul în favoarea SR.

PR la debut se poate manifesta sub forma afectării articulațiilor mari, cu tendință la evoluție trenantă. Spre deosebire de SR, PR interesează mai mai frecvent articulațiile membrelor superioare iar sacroileita și spondilita sînt excepționale. Negativitatea testelor pentru depistarea FR nu reprezintă un criteriu de diferențiere, întrucît ea poate caracteriza începutul evoluției PR, ca și formele seronegative ale acesteia. De o mare utilitate poate fi în schimb cercetarea FR în lichidul sinovial al bolnavilor cu PR incipientă, ca și scăderea marcată, pînă la dispariție, a activității complementare locale.

Diferențierea SR de SA reprezintă o dificultate reală. Bolile au numeroase manifestări comune cum ar fi: afectarea articulară vertebrală și periferică concomitentă, tendinita achiliană și fasciita plantară, iridociclita, leziunile cardiace și chiar uretroprostatita nespecifică. Antecedentele heredocolaterale încărcate ale bolnavilor cu SA, debutul de obicei insidios al suferinței cu sacroileită precoce, tendința progresiv ascendentă a interesării vertebrale și lipsa manifestărilor cutaneomucoase pot constitui criterii practice de diferențiere.

Leziunile cutanate psoriaziforme întîlnite în unele cazuri de SR ridică de asemenea probleme dificile de interpretare. De reținut în orientarea la aceste cazuri că artrita psoriazică poate preceda erupțiile cutanate, care se localizează de preferință pe suprafața extensoare a membrelor, respectînd mucoasele, și că SR nu realizează aspectul de artrită mutilantă.

Artrita asociată colitei ulceroase intervine în discuție cînd debutul manifestărilor articulare este precedat de un episod diareic dizenteriform.

Atacul acut de gută poate fi recunoscut prin durata sa limitată în timp și răspunsul la colchicină.

Aproape jumătate din cazurile de „artrită acută venerianâ", sindrom care include febra, artrita și uretrita survenite după un contact sexual recent, sînt greșit diagnosticate din cauza confuziei între SR și artrita acută gonococică. După MC CORD și colab. (22), criteriile diagnosticului diferențial ar fi următoarele: a) SR prezintă artrită/tenosinovită la membrele inferioare, hidartroza masivă și recurentă a genunchilor, lombalgii, conjunctivită, inflamație genitourinară; b) artrita acută gonococică evoluează cu artralgii migratoare, febră ridicată, artrită/tenosinovită inițial localizată la membrele superioare, leziuni cutaneomucoase caracteristice și defervescență bruscă după penici-

Scanned with OKEN Scanner

lină. Criteriile de laborator nu par să fie operative, în afara culturilor pozitive cu gonococ din lichidul articular.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Manifestările clinice ale SR apar simultan sau se eșalonează gradat pe mai multe săptămîni. La cei mai mulți dintre bolnavi se poate observa un interval de 2—3 săptămîni între episodul uretritic și/sau diareic inițial și apariția celorlalte determinări. Alteori suferința evoluează cu apariția unor noi manifestări la intervale neregulate de săptămîni sau chiar luni.

La marea majoritate a bolnavilor SR se remite complet și fără consecințe în aproximativ 3—4 luni. La alții, boala urmează o evoluție cronică punctată de puseuri ulterioare (determinate de regulă de noi infecții uretrale) în cursul cărora se realizează numai unul sau două din elementele triadei clasice. Au fost citate și recăderi tardive, în medie la 9 ani după episodul inițial (10).

Se pare că nu există nici un criteriu clinic valabil pentru a aprecia modul în care va evolua un bolnav cu SR. DOURY și colab. (13) cred că se poate lega potențialul evolutiv al bolii de prezența antigenului HLA W_{27} care s-a dovedit un criteriu acceptabil de prognostic imediat. Din 40 de bolnavi urmăriți în timp, cu manifestări de SR durabil (6 luni — 3 ani), 67,5% erau HLA W_{27} pozitivi.

SR poate determina, în formele sale cu evoluție cronică, o serie de sechele care limitează capacitatea funcțională a bolnavilor. Printre acestea se citează: artropatiile periferice destructive, contracturile în flexie, spondilita cu anchiloză vertebrală etc.

TRATAMENT

Obiectivul tratamentului în SR este combaterea determinărilor inflamatoare articulare și extraarticulare și prevenirea recidivelor, a căror repetare expune bolnavul la sechele invalidante.

Majoritatea cazurilor pot fi tratate ambulator și uneori, cînd artrita nu este severă sau extensivă, bolnavii nu trebuie să-și întrerupă activitatea zilnică. Tratamentul în staționar este rezervat îndeosebi cazurilor cu manifestări inflamatoare severe și atrofii musculare. Bolnavii cu recidive repetate, legate în mod evident de infecții uretrale, transmise de partenerul conjugal, vor fi sfătuiți să utilizeze, ca mijloc de protecție, prezervativul, timp de mai multe luni.

ANTIBIOTICELE

Tetraciclina trebuie administrată, după părerea lui FORD (17), la toți bolnavii cu SR în doză de 1000 mg/24 h, timp de cel puțin 7—10 zile. Această tentativă de tratament etiologic are un efect favorabil asupra uretritei, chiar dacă nu s-au pus în evidență bacterii sau mycoplasme în exsudat, dar nu influențează în nici un fel evoluția artritei. Cînd partenerul sexual este implicat în recidivele infecției uretrale, i se va indica tratamentul concomitent cu tetraciclină cu aceleași doze și pentru același interval de timp. Eritromicina în doze echivalente poate fi administrată la bolnavii care nu pot utiliza tetraciclina din diferite motive.

ANTIINFLAMATOARELE

Medicamentul de elecție în tratamentul antiinflamator al SR este fenilbutazona, în doze de 400—600

Scanned with OKEN Scanner

mg/24 h, timp de 4—7 zile. După obţinerea efectului asupra durerii şi fenomenelor inflamatoare articulare, doza poate fi scăzută la 200—300 mg/24 h, stabilindu-i-se minimul necesar în funcţie de rezultatul clinic, pînă la dispariţia completă a artritei.

Indometacina este la fel de eficace în doză iniţială de 100—150 mg/24 h, cu scădere progresivă ulterioară.

CORTICOTERAPIA

Cortizonicele au indicaţii limitate în SR. Se poate utiliza administrarea intraarticulară a suspensiilor cristaline şi tratamentul local al leziunilor cutanate şi mucoase cu triamcinolon sau fluocinolon. Formele severe de iridociclită în cadrul SR beneficiază de tratament general şi local cu preparate cortizonice, asociat cu instilaţii oculare de atropină.

IMUNOSUPRESOARELE

Tratamentul cu imunosupresoare în SR începe să fie luat în considerare pe baza noilor interpretări patogenetice şi a primelor rezultate favorabile obţinute în artrita psoriazică şi în unele cazuri cu SR (16). Medicamentul de elecţie în tratamentul SR este ametopterina (*Méthotrexate*, Lederle), care se utilizează pe cale bucală în doze de 5—10 mg/24 h sau intramuscular 25—50 mg săptămînal. Tratamentul, care în caz de toleranţă trebuie menţinut timp de 2—4 luni, duce de obicei la dispariţia manifestărilor articulare şi cutaneo-mucoase ale SR (25). Din punct de vedere practic, ametopterina este rezervată cazurilor cu evoluţie mai severă, rezistente la alte tentative terapeutice (8).

BIBLIOGRAFIE

1) AMOR, B., COSTE, F., DELBARRE, F., *Intérêt de la recherche des inclusions „virales" dans certains liquides articulaires*, Rev. Rhumat., 1965, 35, 641—645.

2) AMOR, B., COSTE, F., DELBARRE F., *Sur l'origine virale possible du syndrome oculo-uréthro-synovial*, Presse Méd., 1965, 73, 1825—1830.

3) AMOR, B., COSTE, F., DELBARRE, F., *Mise en évidence par cultures d'agents du genre Bedsonia dans le liquide articulaire en cas de rhumatisme de Fiessinger-Leroy-Reiter*, C. R. Acad. Sci., 1967, 264, 1365—1367.

4) ARNETT, F. C., MC LUSKY, O. E., SCHACHTER, B. Z., LORDON, R. E., *Incomplete Reiter's Syndrome. Discriminating Features and HL-A B_{27} in Diagnosis*, Ann. Int. Med., 1976, 84, 8—12.

5) BOLOŞIU, H. D., DUMA, V., *Probleme de diagnostic şi tratament în legătură cu un caz de sindrom Fiessinger-Leroy-Reiter*, U.S.S.M. Filiala Cluj-Napoca, Medicină internă, 1974.

6) BOUREL, M., PAWLOTSKI, Y., LENOIR, P., SIMON, M., *Discussion nosologique d'un syndrome éntero-synovial*, Ouest Méd., 1968, 22, 347—348.

7) CALIN, A., FRIES, J. F., *Epidemic Reiter's Syndrome. Genetics and Environment*, Abstr., Arthr. & Rheum., 1975, 18, 390—391.

8) CATTERHALL, R. D., *Treatment of Reiter's Syndrome*, Practitioner, 1971, 207, 76—77.

9) CHOMETTE, G., GODEAU, P., DELCOURT, A. etc., *Atteinte cardiaque au cours d'un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter*, Arch. Anat. Pathol., 1970, 18, 223—227.

Scanned with OKEN Scanner

10) DAVID-CHAUSSÉ, J., HELAIS, J., GARNIER, J. P., *Rechutes tardives dans dix-sept cas de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter*, Rhumatol., 1975, 27, 277—289.

11) DELBARRE, F., AMOR, B., PANAHI, F., *L'atteinte pelvispondyl-arthritique dans le rhumatisme de Fiessinger-Leroy-Reiter*, Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 563—570.

12) DOURY, P., PATTIN, S., BURSOIR, J. L., *Le test de transformation lymphoblastique avec l'antigène bedsonien dans les syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter anciens et récents et dans les spondylarthrites ankylosantes*, Rev. Rhumat., 1973, 40, 643—649.

13) DOURY, P., PATTIN, S., ROUE, R., HAINAUT, J., *Relation entre antigène HL-A B_{27} et prognostic à court terme du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter*, Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 2635.

14) DOURY, P., PATTIN, S., DECHELOTTE, J., DOUGADOS, M., *Aspect actuel du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter vu au stade initial en milieu militaire*, Rev. Rhumat., 1976, 43, 701—706.

15) DRYLL, A., KAHN, M. F., SOLNICA, J. etc., *Les formes de passage entre l'oculo-uréthro-synovite de Fiessinger-Leroy-Reiter et le rhumatisme psoriasique*, Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 643—649.

16) FANTA, D., SÖLTZ, J., *Zum Morbus Reiter*, Wiener Klin. Wschr., 1971, 83, 841—845.

17) FORD, D. K., *Reiter's Syndrome*, Bull. Rheum. Dis., 1970, 20, 588—591.

18) GRIMBLE, A., *Auto-Immunity in the Reiter's Syndrome*, Brit. J. Vener. Dis., 1963, 39, 246—251.

19) GUIRAUDON, C., BONTOUX, D., SAPORTA, L., *Renseigenments fournis par l'examen histologique de la synoviale dans le rhumatismes inflammatoires chroniques*, Gaz. Méd. France, 1967, 33, 3461—3469.

20) KARAGEVREKIS, C., MARTIN, E., *Le syndrome de Reiter-Fiessinger-Leroy*, Rev. Suisse Méd., 1972, 61, 69—77.

21) MARMONT, A., *Contributo alla conoscenza di un nuovo reperto microscopico nel liquido sinoviale: i macrofagi neutrofilofagocitanti*, Minerva Med., 1968, 59, 3—7.

22) MC CORD, C. W., NIES, K. M., LOUIE, J. S., *Acute Veneral Arthritis. Comparative Study of Acute Reiter Syndrome and Acute Gonococcal Arthritis*, Arch. Int. Med., 1977, 137, 858—862.

23) PATTIN, S., BURSOIR, J. L., THABAUT, A., DOURY, P., *Le test de transformation lymphoblastique avec l'antigène bedsonien dans les syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter anciens et récents et dans les spondylarthrites ankylosantes*, Rev. Rhumat., 1976, 43, 407—410.

24) SAIRANEN, E., PARONEN, I., MAHONEN, H., *Reiter's Syndrome: A Follow-Up Study*, Acta Med. Scand., 1969, 185, 57—63.

25) TOPP, J. R., *Treatment of Reiter's Syndrome with Methotrexate*, Canad. Med. Ass. J., 1971, 105, 1168—1171.

4.3. SINDROMUL BEHCET

ISTORIC, NOMENCLATURĂ, CADRU NOZOLOGIC

În anul 1937, H. BEHCET, profesor de dermatologie la Universitatea din Istambul, raportează trei cazuri ale sindromului care îi poartă numele, la care s-a manifestat o succesiune de fenomene incluzînd: leziuni aftoase bucale, ulcerații genitale și atacuri recurențiale de irită. Curînd au fost descrise și alte manifestări ale sufe-

Scanned with OKEN Scanner

rinţei şi sindromul Behcet (SB) a intrat în sfera de preocupări a reumatologiei prin posibilitatea realizării unei forme de reumatism inflamator care poate să rezume tabloul clinic într-un anumit moment al evoluţiei.

Suferinţa este cunoscută în literatură şi sub alte denumiri: „marea aftoză", aftoza mucoasă bipolară cu manifestări oculare şi articulare, sindromul complex sau trisindromul Behcet, reumatismul aftos, iar unii autori preferă să vorbească de boala Behcet.

În ceea ce priveşte încadrarea nozologică, cercetările recente au furnizat suficiente argumente pentru apartenenţa SB la grupul reumatismelor inflamatoare de origine infecţioasă, probabil virală, întocmai ca şi pentru SR.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia SB nu este încă elucidată. Tendinţa modernă este de a considera suferinţa ca fiind rezultanta conjugării unui mozaic de factori în care şi-ar găsi loc într-o interpretare unitară cele trei ipoteze etiopatogenice principale: infecţia virală, reacţiile alergice şi procesele autoimune (5, 11).

Ipoteza virală a fost presupusă încă de BEHCET şi confirmările nu au întîrziat să apară. Mai multe grupuri de cercetători au reuşit să evidenţieze un virus în leziunile oculare, bucale sau în creierul bolnavilor cu SB. Acest agent a provocat encefalită şi uveită la animalele de experienţă, iar în serul bolnavilor cu SB au fost evidenţiaţi anticorpi antivirali specifici (15, 20). BLOCH-MICHEL şi colab. (3) sînt primii care au adus argumente ipotezei virologice cercetînd sub acest aspect lichidul sinovial al bolnavilor.

Criticile care se aduc acestei teorii utilizează argumente indirecte care nu mai sînt valabile în lumina cercetărilor recente asupra particularităţilor infecţiei cu virusuri lente *(slow virus infection).* Această direcţie de cercetare pare deosebit de atractivă.

În ultimii ani a fost promovată ipoteza alergică în etiopatogenia SB pe baza constatărilor clinice, a aspectului histologic de vasculită inflamatoare şi a efectului favorabil al corticosteroizilor.

Reacţiile autoimune au fost incriminate după ce OSHIMA şi colab. (17) au evidenţiat prezenţa şi variaţia titrului anticorpilor antimucoasă bucală, concomitent cu evoluţia clinică la jumătate din seria lor de 40 de bolnavi. Acestor constatări li se adaugă evidenţierea unei stări de hipersensibilitate întîrziată prin testul de transformare blastică a limfocitelor la bolnavii cu SB.

Se ştie că antigenele de histiocompatibilitate au o legătură cu bolile autoimune. Apartenenţa SB la acest grup este sugerată de frecvenţa remarcabilă a fenotipului HLA B_5 (1) şi HLA A_{28} (10).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Afta mucoasă sau cutanată este o ulceraţie datorată unei necroze pe seama afectării prin obstrucţie a arteriolelor din straturile profunde. Această leziune nu poate fi evidenţiată la toate cazurile, tabloul histologic fiind limitat la apariţia unui infiltrat limfoplasmocitar fără caractere de-

Scanned with OKEN Scanner

osebite. Același infiltrat este prezent în meninge și în jurul vaselor din parenchim, în localizările la nivelul sistemului nervos central (7).

Literatura citează foarte puține biopsii sinoviale practicate în cazul SB cu artrită. După BLOCH-MICHEL și colab. (3) aspectul este cel al unei sinovite nesupurate, fără elemente de specificitate. Membrana sinovială este îngroșată, cu o fibroză congestivă, în care pot fi recunoscute zone infiltrate cu limfocite și plasmocite în cantitate redusă și hiperplazia moderată a stratului bordant sinoviocitar.

TABLOUL CLINIC

SB realizează pe plan clinic un polimorfism simptomatic remarcabil. Se vorbește chiar de formele „complete" sau „incomplete" ale SB (14), atrăgîndu-se atenția asupra dificultăților de recunoaștere a unor manifestări izolate care domină singure scena clinică pentru o bună parte a evoluției.

Boala se întîlnește cu predilecție în două arii geografice principale: Japonia și bazinul Mării Mediterane, dar este cunoscută, sub formă de cazuri sporadice, în toate regiunile globului, uneori cu un grad de agregare familială. Afectează cu deosebire sexul masculin, debutul situîndu-se în jurul vîrstei medii de 28 de ani (6).

MANIFESTĂRILE BUCALE

Manifestările bucale sînt de obicei primul semn al SB putînd preceda artrita chiar cu ani de zile. În forma lor tipică sînt reprezentate de erupții herpetiforme, dar mai ales aftoase: ulcerații superficiale singulare sau multiple, răspîndite pe întreaga suprafață a mucoasei (fața internă a buzelor și obrajilor, bolta palatină, limbă, faringe și chiar esofag) (4). Ulcerațiile sînt dureroase și au tendință la recurență însoțită de stare generală alterată și subfebrilități.

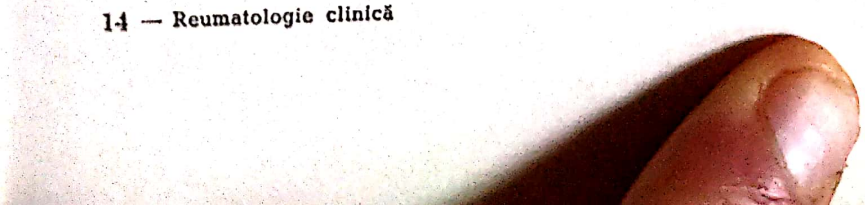
LEZIUNILE GENITALE

Leziunile genitale pot fi și ele prima manifestare a SB, dar, de obicei, apar concomitent sau urmează leziunilor bucale. Se prezintă sub forma unor ulcerații de dimensiuni variabile, izolate (mai ales la bărbați) sau multiple (mai ales la femei), cu conturul circular și suprafață albicioasă, înconjurate de o zonă eritematoasă. Ca distribuție, ele apar pe gland, scrot, labii și în vagin. Localizarea scrotală este obișnuită la bărbat, realizînd ulcerații cu diametrul de peste 3—4 cm, cu tendință la vindecare lentă, lăsînd în urmă o cicatrice caracteristică de mare valoare diagnostică retrospectivă.

Evoluția acestor manifestări este recurentă. S-au citat agravări în cursul sarcinii și ameliorări prin utilizarea îndelungată a pilulelor anticoncepționale.

MANIFESTĂRILE OCULARE

Manifestările oculare sînt redutabile și apar în cadrul SB cu o frecvență de 56—90% din cazuri. Ele se traduc de obicei printr-o uveită cu hipopion, la început unilaterală, care are tendința să afecteze în timp



Scanned with OKEN Scanner

(circa un an) şi ochiul opus. Alte manifestări oculare mai rare sînt: opacităţile corneene, coroidita, nevrita optică retrobulbară etc. Acestea pot duce la compromiterea definitivă a funcţiei vizuale.

ARTRITA DIN SB

Tabloul clinic al artritei din SB este destul de variabil. Caracteristic, ea se prezintă sub forma unui reumatism mono- sau oligoarticular, cu alură inflamatoare moderată, nemigrator, cu localizare predominantă la nivelul genunchilor, dar cu interesarea posibilă şi a altor articulaţii: cot, umăr, gleznă. Formele extraarticulare, cu talalgii sau tenosinovită au fost descrise ca şi situaţii de excepţie, ca dealtfel şi poliartrita cu alură reumatoidă, în cadrul căreia lipsesc nodulii subcutanaţi şi atingerea articulară rămîne de obicei asimetrică (8).

Debutul este insidios prin dureri la mobilizarea articulaţiilor şi redoare matinală (80% din cazuri). La examenul obiectiv se constată tumefierea părţilor moi, hidartroză, discretă căldură locală şi sensibilitate la presiune (2).

Evoluţia manifestărilor articulare îmbracă un aspect tipic subacut sau cronic, cu puseuri de intensitate moderată, care se succed cam de 3—4 ori pe an, persistînd pentru mai multe săptămîni sau chiar luni. De obicei acestea evoluează fără periodicitate (excepţie cazul lui LOUYOT şi colab., 13, care imita hidartroza interminantă) şi coincid cu puseurile de aftoză. Articulaţiile anterior afectate sînt de regulă sediul episoadelor ulterioare. Între puseuri nu se observă simptome şi semne articulare, iar deformările nu apar nici chiar după o evoluţie de mai mulţi ani (14).

ALTE MANIFESTĂRI ALE SB

În SB au fost descrise manifestări cutanate proteiforme (erupţii asemănătoare eritemului nodos, erupţii papuloase, veziculoase sau psoriaziforme neclasificabile, impetigo, furunculoză etc.) care în general evoluează în paralel cu manifestările mucoase. Determinările meningoencefalitice (paralizii ale nervilor cranieni, hipertensiune intracraniană, sindrom piramidal etc.) complică suferinţa şi sînt un semn de prognostic rezervat (16). Tromboflebita superficială, colita aftoasă, pneumoniile recurenţiale şi ulcerul complicat cu hemoragie digestivă au fost de asemenea descrise în SB (11, 18, 22). PERSICO (19) descrie dureri musculare localizate la nivelul gambelor şi coapselor independente de puseul poliartritic.

Fig. 46 prezintă, sub forma unei diagrame, incidenţa principalelor manifestări clinice întîlnite în SB.

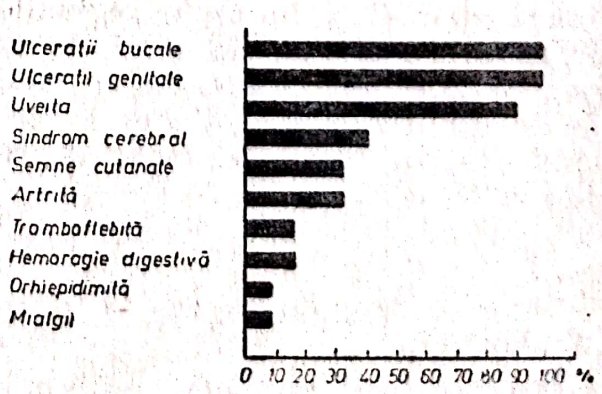


Fig. 46 Incidenţa principalelor manifestări în sindromul Behcet

DATE DE LABORATOR

VSH este crescută la majoritatea bolnavilor atingînd valori între 24—80 mm/1 oră. Disproteinemia (hiper-alfa- și hipergamaglobulinemie) și creșterea mucoproteinelor sau seromucoidului au fost găsite în proporție de 77% la pacienții observați de OSHIMA și colab. (17). Constatarea a fost verificată și de alți autori (14), dar nu de toți. FR și anticorpii antinucleari lipsesc la toți pacienții.

Lichidul sinovial prezintă caractere inflamatoare nete: scăderea mucinei, hipercelularitate și nu rareori polinucleare cu aspect de ragocit (3, 13). Examenul frotiurilor din sedimentul lichidului sinovial colorate prin metoda Giemsa-lent poate pune în evidență incluziuni virale sub forma unor granulații fine de culoare roșie. Corpusculii elementari se pot găsi și în celulele prelevate din exsudatul leziunilor oculare, genitale sau cutanate.

SEMNE RADIOLOGICE

Integritatea radiologică a articulațiilor afectate este o regulă, și nu s-au putut pune în evidență nici un fel de modificări osoase sau ale cartilajului imputabile SB (21).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al SB se bazează pe aprecierea integrată a asociației multiplelor sedii lezionale ale suferinței.

Se cunosc mai multe scheme orientative pentru diagnosticul SB. Cele mai frecvent aplicate sînt ale lui MASON și BARNES (14) și HUBAULT și colab. (19) *(Tabelul nr. 19)*.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Dacă se iau în considerare formele „incomplete" ale SB sau situațiile în care manifestările plurifocale ale a-

Tabelul nr. 19

Criterii orientative pentru diagnosticul SB	
Mason și Barnes	**Hubault și colab.**
Criterii majore (M): Ulcerații bucale Ulcerații genitale Leziuni oculare Leziuni cutanate *Criterii minore* (m): Leziuni gastro-intestinale Tromboflebită Leziuni cardiace Artrita Determinări neurologice Incidența familială	*Criterii majore*: 1. Aftoză bucală 2. Aftoză genitală 3. Uveită anterioară sau posterioară cu sau fără hipopion și/sau vasculită retiniană 4. Hipersensibilitate cutanată la locul injecțiilor *Criterii minore*: a. Flebită b. Artrită c. Pseudofoliculită necrotică
SB este definit dacă se găsesc întrunite 3M sau 2M + 2m	Diagnosticul de SB este cert în cazul coincidenței: 1 + 2 + 4; 1 + 3 + 4 sau 1 + 4 + + oricare din a, b sau c

fecţiunii se succed una alteia, sau sînt trecute cu vederea de un observator neatent, aria diagnosticului diferenţial se extinde enorm în sfera dermatologiei, oftalmologiei, reumatologiei, neurologiei şi medicinii interne. Cum s-a putut observa din descrierea tabloului clinic, SB este un „mare imitator" prin tendinţa sa de afectare sistemică.

În practică, singura problemă serioasă de diagnostic diferenţial o reprezintă SR, din cauza numeroaselor similitudini între cele două suferinţe: artrită cu interesarea articulaţiilor mari, evoluţie în puseuri, absenţa deformărilor, lipsa semnelor radiologice, coexistenţa leziunilor mucoase (genitale şi/sau bucale) şi seronegativitatea. Diagnosticul diferenţial poate fi dificil la un moment dat, dar se clarifică în timp prin cîteva particularităţi ale SB: lipsa afectării articulaţiilor sacroiliace şi a evoluţiei spre spondilită, gravitatea leziunilor oculare, ulceraţii mucoase cu aspect tipic de afte etc.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia subacută sau cronică în puseuri de intensitate moderată, fără simptome şi semne reziduale articulare, conferă SB un prognostic anatomic bun şi o toleranţă incomodată cel mult de frecvenţa recidivelor, care grevează pentru un timp capacitatea funcţională a bolnavului.

Leziunile oculare sînt incomparabil mai grave şi pot evolua spre cecitate, iar manifestările neurologice pun în discuţie chiar prognosticul *quo ad vitam*. Apariţia meningoencefalitei este un element de gravitate maximă, moartea survenind într-o treime din cazuri în interval de 1—3 ani (3).

TRATAMENT

Rezultatele tratamentului în SB sînt descurajatoare.

CORTICOTERAPIA

Corticoterapia generală sau locală (topică) nu pare să influenţeze semnificativ leziunile cutaneo-mucoase. S-au citat cazuri de apariţie a elementelor eruptive sub tratament cu doze mari (60 mg) de prednison (11). Cu toate acestea ele pot fi reclamate de tratamentul manifestărilor oculare şi neurologice ale SB. Poliartrita este influenţată favorabil de corticoterapie şi recidivele pot fi prevenite cu doze în general moderate de prednison sau triamcinolon (19).

ANTIINFLAMATOARELE

Antiinflamatoarele nesteroidiene (fenilbutazona, indometacina) sînt indicate în tratamentul puseurilor articulare cu scop antiinflamator şi antialgic.

IMUNODEPRESOARELE

Imunodepresoarele au fost încercate în tratamentul SB ca şi consecinţă a acreditării ipotezei autoimune a etiopatogeniei.

Azathioprina (*Imuran*, Burroughs-Wellcome) a fost utilizată în doze

Scanned with OKEN Scanner

de 2—2,5 mg/24 h, timp de 6 luni, cu rezultate „încurajatoare, chiar spectaculare". CHAOUAT și colab. recomandă ciclofosfamida *(Endoxan,* Asta) în cură prelungită de 100—150 mg/24 h obținînd ameliorări considerabile. Numărul cazurilor tratate cu imunosupresoare este încă prea redus pentru a putea trage concluzii definitive asupra eficacității.

Ca o achiziție terapeutică de ultimă oră se semnalează rezultatele încurajatoare prin aplicarea factorului de transfer la bolnavi cu SB (12).

Tratamentul SB mai beneficiază de mijloace adiționale reclamate de particularitățile cazului dat: tipice pentru leziunile cutanate și mucoase, injecții intraarticulare cu corticoizi în rarele forme cu artrită severă sau rapid recidivantă, anticoagulante în complicațiile tromboflebitice, măsuri medicale pentru ulcerul complicat cu hemoragie digestivă etc.

Chimioterapia antiinfecțioasă, administrarea de gamaglobuline și diferite metode de desensibilizare nu par să fie justificate de rezultate.

BIBLIOGRAFIE

1) BAUDUCEAU, B., DEHAIS, J., BULLIER, R. etc., *Intérêt pratique de l'antigène HL-A B_{27} en rhumatologie,* Bordeaux Méd., 1976, 9, 2148—2149.

2) BISSON, M., AMOR, B., KAHAN, A., DELBARRE, F., *Les manifestations articulaires de l'aphtose (syndrome de Behçet),* Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 2023—2033.

3) BLOCH-MICHEL, H., BENOIST, M., SIBOULET, A. etc., *Aphtose et rhumatisme inflammatoire forme atipique du syndrome de Behcét,* Rev. Rhumat. 1965, 32, 408—414.

4) BRODIE, T. E., OCHSNER, J. L., *Behcet's Syndrome with Ulcerative Oesophagitis: Report of the First Case,* Thorax, 1973, 28, 637—640.

5) CABANEL, G., PHELIP, X., RENAUDET, J. etc., *Syndrome de Behcet: virose ou allérgie?,* Rev. Rhumat. 1969, 36, 673—680.

6) DUPRÉ, A., *Maladie de Behcet,* Rev. Méd., Toulouse, 1977, 12, 378—385.

7) FRÖSCHER, W., MEYER-LINDENBERG, J., SCHLIETER, F. etc., *Klinisch-morphologische Befunde beim Morbus Behcet,* Deutsch. Med. Wschr., 1973, 98, 105—109.

8) HAMZA, M., HUBAULT, A., RYCKEWAERT, A., *Les manifestations de la maladie de Behcet,* Rev. Rhumat., 1975, 42, 527—531.

9) HUBAULT, A., HAMZA, M., DE SEZE, S., *La maladie de Behcet en 1975,* Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 559—566.

10) JUNG, R. T., CHALMERS, T. W. I., JOYSEY, V. C., *HLA in Behcet's Disease,* Lancet, 1976, 1, 649.

11) KALBIAN, V. V., CHALLIS, M. T., *Behcet's Disease,* Amer. J. Med., 1970, 49, 822—829.

12) KLINENBERG, J. R., BLUESTONE, R., CRACHIOLLO, A. etc., *The 1975 Annual Meeting of the ARA,* Bull. Rheum. Dis., 1976, 26, 870—875.

13) LOUYOT, P., GAUCHER, A., MATHIEU, J., *Hydarthrose intermittente du genou s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de Behcet,* Ann. Méd. Nancy, 1962, 1, 241—249.

14) MASON, R. M BARNES, C. G., *Behcet's Syndrome with Arthritis,* Ann. Rheum. Dis., 1969, 28, 95—103.

15) MORTADA, A., IMAM, Z., IMAM, E., *Virus Etiology of Behcet's Syndrome,* Brit. J. Ophtalm., 1964, 48, 250—259.

16) O'DUFFY, J. D., GOLDSTEIN, S. N. P., *Neurologic Involvement in Seven Patients with Behcet's Disease,* Amer. J. Med., 1976. 61, 170—178.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V

ARTROPATII METABOLICE

5.1. GUTA

DEFINIŢIE, NOMENCLATURĂ

Guta este o boală metabolică caracterizată printr-o tulburare a metabolismului purinelor, hiperproducţie de acid uric şi precipitarea uraţilor în ţesutul conjunctiv, îndeosebi la nivelul articulaţiilor, unde realizează iniţial tabloul unei artrite acute recurenţiale, de obicei monoarticulară, iar tardiv artropatii cronice deformate.

După relaţia dintre boală şi tulburarea metabolică principală, hiperuricemia, distingem:

- Guta primară (primitivă), cu caracter familial, datorată unor alterări complexe în metabolismul purinelor care se transmit ereditar (15).
- Guta secundară, care apare ca şi cazuri izolate însoţind o serie de alte boli care evoluează cu hiperproducţie de acid uric sau cu tulburări ale excreţiei sale (40).
- Hiperuricemia fără gută clinic manifestă, care poate fi, la rîndul ei, primitivă sau secundară.

În studiile clinice, şi mai ales cele epidemiologice, guta a fost citată în ultimul timp şi fără relaţie evidentă cu hiperuricemia (56, 58).

ETIOPATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Purinele libere (adenina, xantina, guanina şi hipoxantina), a căror cale metabolică comună ajunge în cele din urmă la acidul uric, provin în organism din trei surse: a) aportul alimentar, b) catabolismul nucleoproteinelor celulare (ambele căi denumite „ciclul lung“) şi c) purinosinteza *de novo,* pornind de la L-glutamină şi P-riboză („ciclul scurt“) (18, 53). La om şi antropoide, acidul uric astfel format este produsul ultim de degradare al purinelor şi se elimină ca atare, spre deosebire de alte mamifere care posedă o uricază capabilă să-l transforme în alantoină (care este de zece ori mai solubilă în apă decît acidul uric) *(Fig. 47).* Purinosinteza endogenă este reglată la nivelul nucleotidelor printr-un mecanism de *feed-back.* Modalitatea de eliminare a acidului uric din organism este dublă: 1/3 prin uricoliză intestinală, sub influenţa florei microbiene, şi 2/3 prin rinichi, în cadrul unui proces complex de filtraţie-reabsorbţie-secreţie.

Guta primară poate fi produsă prin două mecanisme: supraproducţie de acid uric („guta primară metabolică“)

Scanned with OKEN Scanner

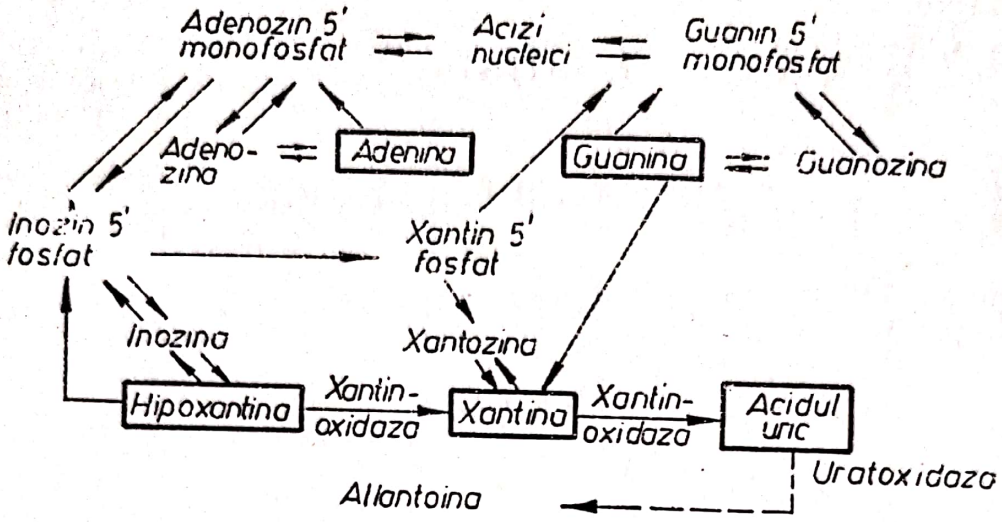


Fig. 47 Metabolismul purinelor

și diminuarea excreției sale renale („guta primară renală") (52).

Mecanismele enzimatice operative în producerea hiperuricemiei și gutei primare abia încep să fie cunoscute.

Un progres important în clarificarea aspectelor patogenetice și fiziopatologice ale gutei primare a însemnat descrierea de către LESCH și NYHAN, în anul 1964, a sindromului care le poartă numele (67). Autorii au descris un tablou clinic întîlnit la copil, caracterizat prin encefalopatie gravă cu spasticitate și mișcări coreo-atetozice, tulburări psihice cu tendință la automutilare și gută tofacee. cu litiază urică, și accese articulare tipice. Boala se transmite ereditar după modul recesiv legat de sex, cu penetranță mai mare la sexul masculin, și se datorează absenței hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGFRT) (27, 39). Se crede că deficitul de HGFRT ar putea avea un rol important în guta comună a adultului, cu toate că în aceste cazuri majoritatea autorilor tind să incrimineze mecanisme genetice complexe, mai degrabă dominante, legate sau nu de sex, cu implicarea posibilă a genelor reglatoare (11).

Tabelul nr. 20 prezintă situația anomaliilor enzimatice identificate pînă în prezent la bolnavii cu gută

Tabelul nr. 20

Anomaliile metabolice și defectele enzimatice cunoscute în guta primară
(după Becker și Seegmiller)

Mecanism	Anomalia enzimatică
Creșterea producției de fosforibozil-pirofosfat (FRPF)	Creșterea activității FRPF-sintetazei prin : — diminuarea răspunsului la inhibiția prin *feed-back* — creșterea activității specifice — creșterea afinității față de substrat Deficiență de G-6-PD Creșterea activității glutationreductazei
Scăderea utilizării FRPF	Deficiență severă a HGFRT (sindrom Lesch-Nyhan) Deficiență parțială a HGFRT
Alterarea inhibiției prin *feed-back*	Relativa insensibilitate a FRPF-amidotransferazei față de inhibiția prin *feed-back*

primară de origine metabolică (3, 16, 17, 66). În guta primară renală, care nu este admisă de toţi, se incriminează alterări ale mecanismului secretor tubular, cum ar fi afinitatea mai redusă a substanţei de transport faţă de substratul său natural sau chiar intervenţia unui inhibitor al acesteia (24).

Guta secundară, sau numai hiperuricemia secundară, poate surveni în cadrul bolilor cunoscute ca implicînd un catabolism purinic crescut. Printre acestea se numără: hemopatiile (leucoze, policitemii, anemiile hemolitice, macroglobulinemia Waldenström, mononucleoza infecţioasă), mai ales în cursul tratamentelor citotoxice, bolile endocrine (mixedemul, hiper — şi hipoparatiroidismul, diabetul zaharat), psoriazisul extins, saturnismul, insuficienţa renală etc. (57). Se remarcă îndeosebi asocierea destul de frecventă a hiperuricemiei, cu sau fără gută, cu obezitatea şi diabetul zaharat (19) sau numai cu unele tulburări ale metabolismului glucidic sau lipidic, descrisă ca şi hiperuricemie „asociată" sau „trisindromul metabolic" Camus (7).

Aceste multiple interferenţe de factori ereditari şi dobîndiţi sînt dificil de apreciat la cazul dat, încît, în condiţiile clinice obişnuite, trebuie să admitem că „hiperuricemia unor gutoşi rezultă aparent din acţiunea conjugată a unei dispurinii constituţionale hiperuricemiantă şi a unor factori hiperuricemianţi dobîndiţi" (46).

Majoritatea cazurilor de gută întîlnite în clinică sînt aparent primitive, determinate de o hiperuricemie de patogenie complexă şi greu de descifrat, pe care o putem califica, pentru circumstanţă ca idiopatică (48).

Oricare ar fi cauza ei, hiperuricemia de durată poate genera guta. Manifestările clinice ale bolii se realizează prin depuneri tisulare de microcristale de urat de sodiu la nivelul articulaţiilor şi structurilor periarticulare (atropatia gutoasă), rinichiului (nefropatia gutoasă) sau ţesutului conjunctiv în general (tofii). Hiperuricemia idiopatică se asociază relativ frecvent cu hiperuricuria (30% din cazuri), ceea ce, alături de cauzele locale, în special reducerea pH-ului urinar, explică incidenţa litiazei urice (47).

Mecanismele inflamaţiei articulare acute din gută au beneficiat recent de o serie de descoperiri implicînd secvenţe deosebit de interesante, cu consecinţe de ordin terapeutic. În anul 1961 MC CARTY şi HOLLANDER (37) au identificat microcristale de urat de sodiu libere în lichidul sinovial din gută, observaţie care a stat la baza fundamentării unei teorii asupra episoadelor acute din aşanumitele „artrite microcristaline" (guta şi condrocalcinoza articulară) şi, ulterior, prin analogie şi extinderea cercetărilor, a teoriei „inflamaţiei articulare bazată pe particule".

În gută, microcristalele uratice, ajunse în structurile articulare, nu sînt numai martorul inflamaţiei, ci şi cauza sa. Două mecanisme principale sînt implicate în producerea acestei inflamaţii (12, 59, 61):

- Fagocitoza microcristalelor cu activarea lizozomilor şi eliberarea de proteolitice şi proteine cationice, materiale dotate cu proprietăţi flogogene directe sau indirecte (44). Amintim aici că mecanisme celulare similare sînt incriminate în geneza artropatiei reumatoide, unde lizozomii sînt activaţi prin fagocitoza excesivă de complexe imune, în special FR-IgG agregată *(Fig. 48)*. Revenind la gută,

Scanned with OKEN Scanner

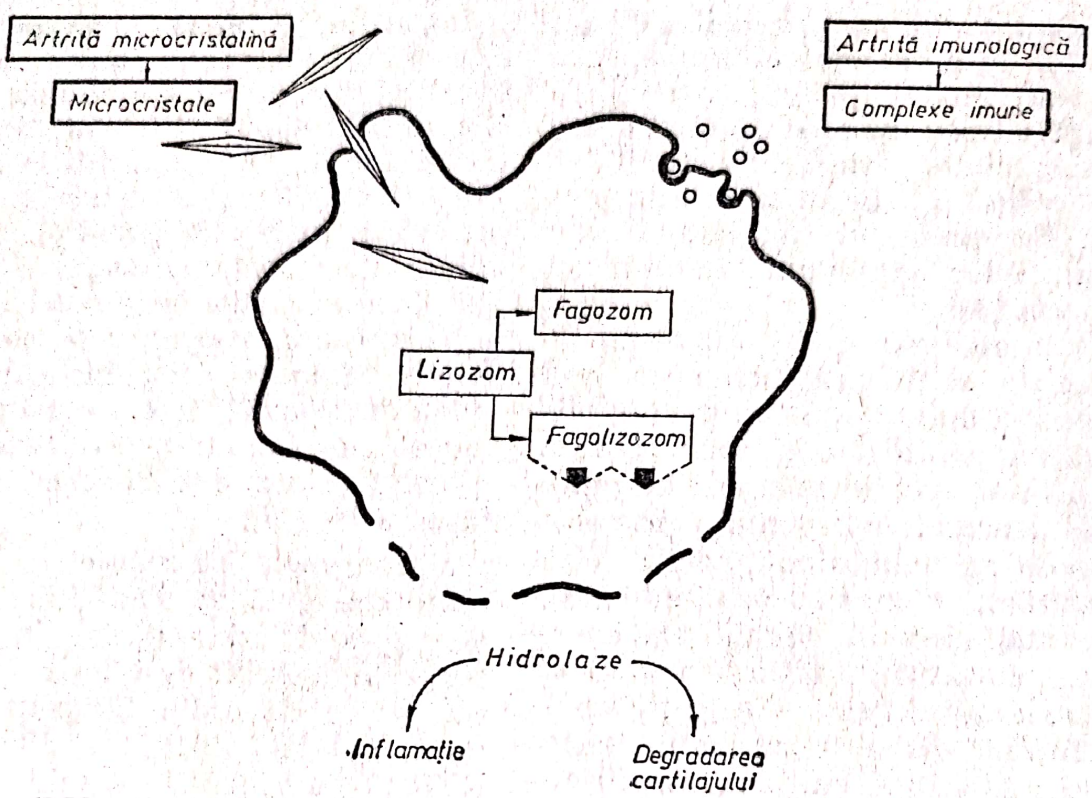


Fig. 48 **Mecanismul celular al atacului acut din artritele microcristaline în paralel cu declanşarea inflamaţiei în artritele imunologice**

inflamaţia astfel indusă creează în continuare condiţiile vasculare pentru flux leucocitar şi de plasmă bogată în acid uric, scăderea pH-ului, cu crearea mediului optim pentru activitatea enzimelor şi precipitarea uraţilor în soluţie, asigurînd astfel perpetuarea inflamaţiei printr-un mecanism de cerc vicios.

• Mecanismul biochimic implică activarea factorului XII Hageman în contact cu suprafaţa electronegativă a cristalelor, indiferent de natura lor (23). La rîndul său, factorul XII activează sistemele enzimatice ale coagulării, fibrinolizei şi sistemul kininogen-kinină, într-o succesiune complexă de evenimente (20). *(Fig. 49).*

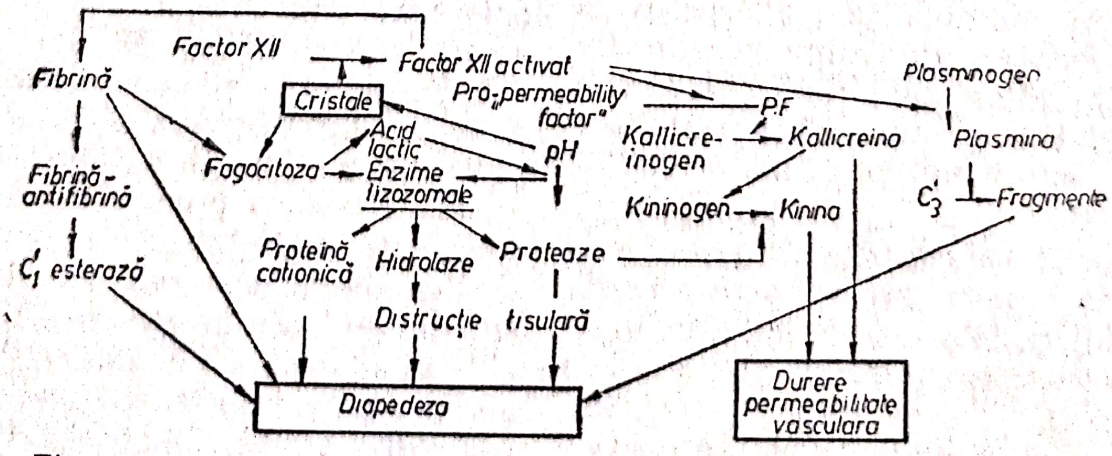


Fig. 49 **Mecanismul biochimic al atacului acut din artritele microcristaline**

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste fenomene sînt puse în joc de prezenţa microcristalelor în cavitatea articulară, care reprezintă de fapt un veritabil *trigger* al inflamaţiei din gută. Prezenţa cristalelor uratice în cavitatea articulară se poate explica fie prin efracţia unui microtof cartilaginos sau sinovial, (mecanismul de *stip mining* enzimatic) (38), fie prin precipitarea uratului de sodiu în soluţie în condiţiile expuse mai sus. SIMKIN (55) a propus o interpretare interesantă pentru explicarea localizării tofilor şi polarizarea regională a afectării articulare din gută, incriminînd factorii de presiune mecanică care ar determina reducerea circulaţiei locale şi concentrarea uratului de sodiu în lichidul interstiţial, urmată de scăderea pH-ului, hipoxie şi hiperpermeabilitate vasculară. După acest autor, localizarea predilectă a tofilor la nivelul cartilajului urechii externe s-ar datora presiunii capului contra pernei în timpul somnului, iar afectarea predominant localizată la nivelul articulaţiei metatarsofalangiene a halucelui, presiunii încălţămintei, de multe ori neigienică, în timpul mersului. Ca un argument în acest sens se citează frecvenţa mare (76%) a podagrei la gutoşii din ţările vestice şi considerabil mai mică (19%) în Malayezia, unde bolnavii umblă desculţi sau poartă sandale uşoare. De asemenea se acordă o mare importanţă leziunilor degenerative preexistente la acest nivel. Exerciţiul diurn al mersului, care supune articulaţia unor sarcini deosebit de mari, se soldează în acest caz cu o hidartroză clinic nedecelabilă, a cărei resorbţie în cursul nopţii concentrează puternic uraţii în mediul articular. S-ar explica în acest fel frecvenţa mare a podagrei la gutoşi şi binecunoscuta ei tendinţă de a debuta noaptea (56).

După LOEB (31), unul din factorii care determină precipitarea uratului (care are tendinţa de a realiza cu uşurinţă soluţii suprasaturate) este temperatura mai scăzută la nivelul extremităţilor.

Dacă aceste mecanisme pot fi rezonabil luate în considerare în cazul artritei şi al tofilor, producerea nefropatiei gutoase trebuie să se supună altor legi. Se ştie că bolnavii cu gută prezintă un pH urinar constant scăzut în jurul valorii de 5,5, ceea ce favorizează precipitarea uraţilor (29).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Artrita acută gutoasă este caracterizată printr-o inflamaţie marcată la nivelul membranei sinoviale, care prezintă hipervascularizaţie, infiltraţie celulară cu predominanţa polinuclearelor în stratul superficial şi în vecinătatea depozitelor de microcristale uratice. Aceste cristale pot fi puse în evidenţă şi în lichidul sinovial unde plutesc libere sau sînt fagocitate de către polinucleare.

În faza cronică se găsesc depozite uratice în ţesuturile articulare (membrana sinovială. cartilaj) şi periarticulare, la nivelul cartilajelor auriculare şi mai rar a altor ţesuturi sau viscerelor, înconjurate de un infiltrat inflamator reacţional „de corp străin". Elementul caracteristic al acestui stadiu este toful gutos compus dintr-un depozit central microcristalin rotund sau oval, înconjurat de o zonă de infiltraţie cu celule rotunde. În stadiile evoluate se manifestă tendinţa de confluare cu structurile învecinate similare, necroză şi/sau transformarea în aşa-numitele „structuri calcaroase" (21, 22).

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul rinichiului, uraţii se depun în interstiţii sub formă de *pinhead* sau în straturi, predominant în medulară. De multe ori în biopsiile renale, cristalele nu pot fi puse în evidenţă, constatîndu-se numai modificări de fibroză peritubulară şi artrofie asemănătoare pielonefritei. Uneori se pot constata gravele sau calculi constituiţi, în calice sau bazinet (43).

TABLOUL CLINIC

ARTRITA ACUTĂ GUTOASĂ

Atacul acut de gută poate să fie precedat de simptome subiective generale (inapetenţă, greţuri, insomnie, stare generală modificată etc.), sau se poate instala brusc, în plină sănătate aparentă.

În forma sa tipică, atacul acut de gută apare în cursul nopţii cu dureri de o violenţa cu totul ieşită din comun la nivelul unei singure articulaţii de obicei articulaţia metatarsofalangiană a halucelui (podagra, 60% din cazuri). Bolnavul nu găseşte nici o poziţie în care durerea să diminueze şi impotenţa funcţională este completă. Durerile au tendinţa să se reducă în intensitate spre dimineaţă şi, dacă nu se intervine cu tratament, manifestarea evoluează cu fluctuaţii (exacerbare nocturnă şi remisiune diurnă), timp de cîteva zile, după care fenomenele dureroase cedează complet. Uneori bolnavul se simte mai bine după atacul acut decît înaintea lui. Ca şi simptome generale, care pot însoţi criza articulară, se citează astenia, anorexia şi febra (1).

Obiectiv, articulaţia afectată este tumefiată, roşie şi extrem de sensibilă la presiune sau mobilizare activă sau pasivă. Pielea este întinsă, strălucitoare, realizînd, la nivelul halucelui, aspectul clasic descris de WIESSENBACH ca *doigt en saucisson*. Manifestările obiective evoluează fluxionar paralel cu durerea şi dispar spontan la sfîrşitul celor cîteva zile cît durează atacul acut, terminîndu-se cu prurit şi o descuamaţie, care sînt considerate ca patognomonice (34)

Starea este însoţită de leucocitoză moderată cu polinucleoză şi accelerarea VSH. Hiperuricemia nu este constantă şi manifestările radiologice articulare lipsesc.

După primul atac de gută, care uneori poate dura 2—3 săptămîni, intervine o perioadă asimptomatică de luni sau chiar ani de zile, după care fenomenele se repetă. În evoluţie, crizele devin din ce în ce mai frecvente şi se remarcă o tendinţă de persistenţă a unor manifestări subiective şi obiective locale (durere, redoare, discretă deformare locală), între două atacuri consecutive (26).

Ca şi forme atipice ale atacului acut de gută, se citează:

- Localizarea fenomenelor la altă articulaţie decît metatarsofalangiana halucelui (se consideră că vulnerabilitatea articulaţiilor la atacul acut de gută scade centripet);
- Guta poliarticulară acută, cu afectarea mai multor articulaţii, de obicei mici;
- „Guta migratoare" *(podagra migrans)* cu afectarea succesivă rapidă a mai multor articulaţii.

ARTRITA GUTOASĂ CRONICĂ

Este de regulă sechela repetatelor atacuri acute şi se caracterizează prin deformări articulare însoţite de prezenţa tofilor gutoşi periarticulari sau

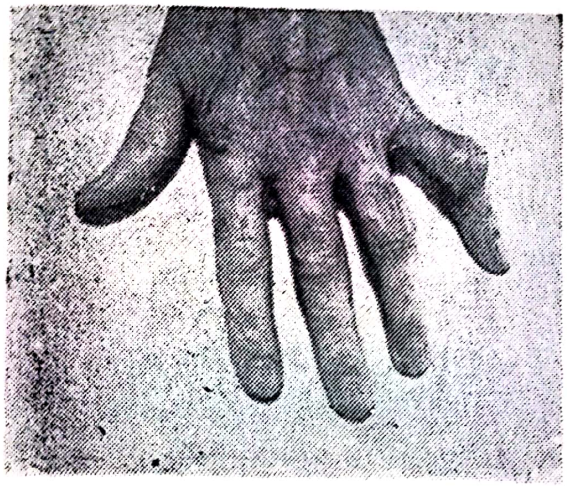


Fig. 50 Gută. Tofi periarticulari

auriculari *(Fig. 50, 51)* şi semne de bursită cronică. Dispoziţia simetrică a deformărilor, ca şi exacerbările inflamatoare, care se pot suprapune evoluţiei, fac posibilă confundarea bolii cu PR. În acest stadiu, manifestările radiologice sînt caracteristice,

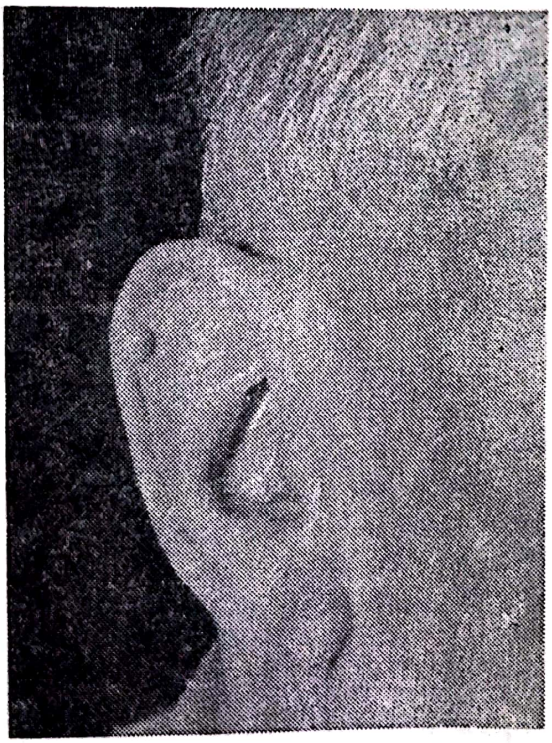


Fig. 51 Gută. Tofi auriculari

hiperuricemia constantă, şi există, uneori, nefropatia sau calculoza renală (13).

Ca şi forme clinice particulare ale stadiului cronic din gută se citează:

- Guta metastatică, caracterizată prin afectare severă viscerală (cardiacă, cerebrală, digestivă), concomitent cu o reducere şi rapidă dispariţie a fenomenelor articulare;
- Guta „neregulată", cu manifestări articulare cronice, care se abat de la descrierea de mai sus prin localizare, evoluţie sau grad de intensitate (unii autori încadrează aici manifestări care pot fi atribuite gutei: eczema, flebita, iridociclita, orchita, parestezиile de tipul *hot itching feet* etc.).

NEFROPATIA GUTOASĂ

Excreţia predominant renală de acid uric creează, la gutoşi, o condiţie funcţională locală, care, alături de scăderea pH-ului urinar, duce la depozitarea interstiţială a uratului de sodiu, realizînd nefropatia gutoasă comună. Nefropatiei interstiţiale i se asociază, în proporţie variată, leziunile glomerulare (contestate de unii), tubulare şi vasculare.

Suferinţa rinichiului în gută este apanajul formelor cronice şi evoluează de regulă silenţios spre insuficienţa renală (25% din cazuri). De cele mai multe ori, primele indicaţii de diagnostic sînt furnizate de constatarea fortuită a unei hiperazotemii sau manifestarea unui puseu hipertensiv la un bolnav cu gută. Sindromul urinar este inconstant şi intermitent: proteinurie discretă, hematurie microscopică, uneori leucocituric fără germeni (42).

Scanned with OKEN Scanner

DATE DE LABORATOR

Recunoaşterea gutei beneficiază de două metode de investigaţie complementară intrate în uzul curent al laboratorului clinic: evidenţierea microcristalelor uratice în lichidul sinovial şi determinarea uricemiei. Din punctul de vedere al relaţiei lor cu formele bolii, prima este utilă în fazele acute, iar a doua în guta cronică cu manifestări articulare şi/sau viscerale.

Pentru identificarea microcristalelor de urat de sodiu în lichidul sinovial se utilizează următoarea metodă:

Lichidul sinovial obţinut prin puncţie articulară, în condiţii de perfectă asepsie, este centrifugat 10' la 3000 r.p.m. Sedimentul se examinează la microscop (cu obiectivul mic şi condensatorul coborît), în preparat nativ între lamă şi lamelă. Se va avea în vedere ca sticlăria de laborator utilizată să fie perfect curată.

În forma lor tipică, cristalele uratice se prezintă sub aspect acicular, refringent, cu dimensiuni de aproximativ 10 microni, situate intra- şi extraleucocitar *(Fig. 52)*, uneori sub formă de grămezi asemănătoare cu

Fig. 52 Microcristale de urat de sodiu în sedimentul lichidului sinovial din gută. Preparat nativ, M.O., OC. 16,5 OB. 20

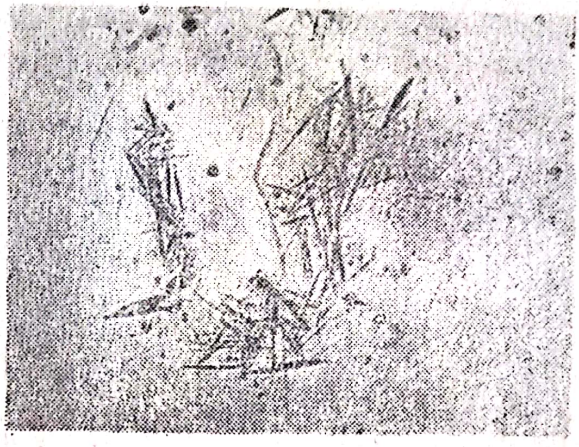


Fig. 53 Grămezi de cristale uratice în sedimentul lichidului sinovial din gută. Preparat nativ, M.O., OC. 16,5 Ob. 20

o „legătură de vreascuri" *(Fig. 53)*. Identificarea lor corectă şi diferenţierea faţă de cristalele de pirofosfat de calciu din pseudogută beneficiază de metoda microscopiei cu contrast de fază, radiocristalografie şi digestia cu uricază. Trebuie avut în vedere că un singur examen microscopic nu este întotdeauna suficient, deoarece au fost descrise cazuri, cu atacuri acute articulare, la care rezultatul s-a dovedit a fi, pentru un timp, negativ (51).

Concentraţia acidului uric în ser depăşeşte la gutoşi valoarea de 7 mg/100 ml (metoda cu reactiv fosfotungstic). Hiperuricuria nu este prezentă la toţi bolnavii.

În gută au mai fost descrise o serie de anomalii metabolice asociate hiperuricemiei, care interesează mai ales metabolismul lipidic şi al carbohidraţilor (41).

SEMNE RADIOLOGICE

În ciuda faptului că în ultimul timp s-a insistat asupra modificărilor bioumorale şi citologice, exame-

Scanned with OKEN Scanner

nul radiologic în gută nu şi-a pierdut actualitatea (63). Interpretarea aspectelor radiologice în raport cu manifestările clinice şi evoluţia este uneori dificilă din cauză că ele sînt în general tardive şi nespecifice.

Tumefierea părţilor moi periarticulare poate fi observată în toate stadiile, chiar în absenţa modificărilor osoase, dar nu are nimic caracteristic. S-a insistat asupra aspectului concomitent de hipertrofie osoasă exuberantă însoţită de chisturi osoase (64), care însă pot fi întîlnite şi în alte boli, cum ar fi artrozele sau PR, şi reprezintă, probabil, în gută, apariţia manifestărilor secundare degenerative.

Diagnosticul radiologic al tofilor este de obicei dificil întrucît structurile care îi alcătuiesc sînt, de cele mai multe ori, radiotransparente. În rare cazuri, depozitele ulterioare, alcătuite din săruri de calciu, contribuie la opacifierea lor şi permit evidenţierea pe filmele radiologice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul gutei în forma sa tipică nu reprezintă o problemă pentru clinician. Formele atipice ale atacului acut sau ale gutei cronice pot fi însă uşor atribuite altor suferinţe, mai ales că s-a încetăţenit o concepţie total greşită, după care boala ar fi rară la noi în ţară (4).

Pe baza unor date provenite de la 38 de instituţii medicale, un subcomitet de experţi din cadrul ARA (45) a propus recent un sistem de criterii standard pentru diagnosticul gutei *(Tabelul 21)*. S-a calculat că sensibilitatea acestora atinge proporţia de 96,6% din cazuri discriminînd, în acelaşi timp, boala faţă de PR şi pseudogută cu o specificaţie de 98,7%, respectiv 89%.

Tabelul nr. 21

Criteriile standard pentru diagnosticul gutei (A.R.A., 1975)
Artrită cu atingerea intensităţii maxime a inflamaţiei într-o singură zi
Atacuri acute consecutive
Monoartrită
Hiperemie (roşeaţă) locală
Tumefiere asimetrică a unei articulaţii
Durere sau tumefiere la nivelul primei metatarso-falangiene
Afectare unilaterală a primei metatarso-falangiene
Afectarea unilaterală a articulaţiilor tarsului
Tof suspectat sau probat
Hiperuricemie
Chisturi subcorticale fără eroziune
Cristale de urat de sodiu în sedimentul lichidului sinovial
Culturi negative din lichidul sinovial
Diagnosticul pozitiv necesită satisfacerea a cel puţin 6 criterii

Formele poliarticulare ale gutei sînt mai greu de recunoscut ca atare. După LEQUESNE şi colab. (30) identificarea lor corectă se face ţinînd seama de următoarele împrejurări caracteristice:

- Guta poliarticulară acută: oligoartrită asimetrică la un vîrstnic, cu manifestări predominant la nivelul membrelor inferioare (80% din cazuri), îndeosebi la articulaţiile piciorului (56% din cazuri), însoţită de febră şi leucocitoză, proba terapeutică la colchicină (1 mg, la 6 ore timp de două zile) pozitivă şi identificare de cristale uratice în lichidul sinovial.
- Guta poliarticulară cronică: bolnav cu antecedente de atacuri acute, netratat corespunzător, purtător de tofi şi calculi uratici (20—30% din cazuri), cu artropatie necaracteristică, localizată mai ales la picioa-

re, mușchi și mîini, hiperuricemie constantă și marcată (peste 10 mg/100 ml) și modificări radiologice de pensare a liniei articulare, geode date de tofi și eventual osteofitoză marginală.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Polimorfismul simptomatic al manifestărilor articulare din gută implică teoretic considerarea întregii patologii articulare în cadrul diagnosticului diferențial, situație ilustrată prin cunoscuta aserțiune: „when in doubt, think of gout" (9). În practică, sfera diagnosticului diferențial al gutei este mai restrînsă:

Celulita, cu manifestările celsiene localizate într-o arie relativ restrînsă, vine în discuție în diferențierea față de atacul acut monoarticular de gută. Clinicianul este orientat corect prin criteriile anamnestice (episoade similare repetate) și examenul obiectiv local atent, care evidențiază originea net articulară a manifestărilor inflamatoare în cazul gutei.

Artritele acute septice se prezintă ca manifestări inflamatoare locale și generale întrucîtva similare celor din artrita acută gutoasă. Evidențierea unui focar supurat inițial, starea septică și examenul bacteriologic al lichidului sinovial orientează corect diagnosticul.

Forma de manifestare acută a CCAD, pseudoguta, se deosebește de gută prin tendința de a se manifesta cu predilecție la nivelul articulațiilor mari, îndeosebi genunchiul. Artrita este însoțită de dureri și impotență funcțională, dar de regulă lipsește eritemul periarticular. (vezi și *tabelul 23).* Orientarea corectă a diagnosticului se bazează pe identificarea cristalelor de pirofosfat de calciu în lichidul sinovial și pe manifestările radiologice caracteristice ale CCAD. De menționat că în mod paradoxal, avînd în vedere mecanismele patogenice comune, criza articulară acută din cadrul CCAD nu cedează la colchicină.

Forma de prezentare ca o poliartrită febrilă, mai ales cînd este vorba de o manifestare la debutul bolii, diferențiază relativ greu guta de RAA. După SCHILLING (50) această situație este întîlnită mai ales la femei (aproximativ un sfert din cazurile feminine de gută). Elementele de valoare în diagnostic sînt absența infecției streptococice premergătoare, predominanța localizării la nivelul articulațiilor membrelor inferioare (picioare), intensificarea nocturnă a durerilor, evoluție în crize succesive și nu prin atingere simultană a articulațiilor.

Unele forme de manifestare ale artritei gutoase cronice pot simula PR prin distribuția simetrică a localizărilor articulare, predilecția pentru afectarea mîinilor, existența depozitelor tofacee care simulează nodulii subcutanați. În aceste cazuri, cunoscute sub denumirea de „gută reumatoidă" (13), diagnosticul necesită examenul microscopic al lichidului sinovial, eventual biopsia sinovială sau examenul histologic al unui tof (25).

Dubiile cu privire la diagnosticul gutei în situațiile descrise ca pretînd la confuzii, trebuie să-l determine pe clinician să caute criteriile decisive ale diagnosticului pozitiv, care, în ordinea importanței lor, sînt: depistarea cristalelor uratice în lichidul sinovial, proba terapeutică cu colchicină și hiperuricemia (34, 35).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

TRATAMENTUL ATACULUI ACUT

Obiectivul tratamentului atacului acut este întreruperea imediată a lanțului de fenomene care determină artrita acută gutoasă și în consecință sedarea durerii și combaterea inflamației acute locale. Mijloacele de care dispunem în această direcție sînt deosebit de eficace și au o acțiune promptă care le conferă valoarea unei adevărate probe terapeutice.

Colchicina (*Colchicine,* Houdé), alcaloid extras din *Colchicum autumnale,* este medicamentul de elecție în atacul acut de gută. Se administrează oral în doză inițială de 1 mg, apoi cîte 0,5 mg, din 2 în 2 ore, pînă la încetarea atacului acut articular sau apariția fenomenelor de intoleranță digestivă (grețuri, vărsături, diaree). După aceasta, doza se stabilizează la 1,5 mg/24 h, administrată în trei prize. După altă schemă se utilizează doze zilnice descrescătoare de respectiv 4, 3, 2 și 1 mg. Cu totul excepțional, colchicina poate fi administrată în doze de cel mult 6 mg/24 h. strict intravenos.

Sub tratamentul cu colchicină, atacul acut de gută cedează prompt, mecanismul de acțiune al drogului fiind strîns legat de fenomenele care se produc în artrita acută gutoasă: inhibă mobilitatea polinuclearelor și chemotactismul lor pozitiv, stabilizează lizozomii, inhibă eliberarea histaminei din mastocite, interferează cu sistemul kallikerinic (33, 49, 62).

Fenilbutazona în doze de 600 mg/24 h, în prima zi a atacului, 400 mg/24 h în a doua, și 300 mg/24 h în următoarele, sau alternanță cu indometacina, 150 mg/24 h se utilizează astăzi cu deosebit succes (2). De menționat că fenilbutazona are și un efect uricozuric, însă la doze care depășesc 600 mg/24 h și care nu sînt acceptabile în acest scop.

În mod cu totul excepțional se poate încerca cuparea atacului acut de gută, administrînd un corticoid solubil intraarticular sau ACTH intramuscular (16, 17).

TRATAMENTUL DE FOND AL GUTEI

Obiectivul tratamentului de fond al gutei, care se aplică între puseele acute sau în faza cronică a bolii, este de a scădea uricemia sub nivelul limită de 6 mg/100 ml, ceea ce rezonabil previne instalarea atacurilor acute și scade depozitarea tisulară a uraților (5). În acest scop, avem la dispoziție mijloace ca: dieta, medicamentele care cresc eliminarea renală a acidului uric (uricozuricele), inhibitorii sintezei acidului uric (uricofrenatoarele — parametaboliți) și substanțe destructive ale acidului uric (uricoliticele).

Dieta

Regimul dietetic așa cum a fost prescris în gută sub forma regimului zis hipopurinic (65), nu se mai utilizează astăzi cînd există mijloace medicamentoase cu acțiune certă și efectivă. Pe de altă parte s-a dovedit că o dietă săracă în purine nu influențează în mod justificat *pool*-ul acidului uric în sînge. Tendința actuală este ca pacientul să fie prevenit numai împotriva excesului de alcool și a slăbirii bruște, ambele asociate cu o creștere rapidă a uricemiei (34). Recent EDER (14) semnalează valoarea regimului hipoglucidic în tratamentul gutei și a tulburărilor metabolice asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Uricozuricele

Probenecidul (*Tardin,* I. M. B.) este medicamentul cel mai utilizat. Doza variază între 0,5—2 g/24 h, în cură cronică, sub controlul uricemiei. Administrarea necesită o anumită prudenţă întrucît prin efectul său predispune la litiază urică. Din acest motiv se va insista asupra menţinerii unei diureze alcaline de cel puţin 2 litri pe 24 de ore (dietă hidrică, administrare de bicarbonat şi citrat de sodiu) (29).

Benzbromaronul (*Desuric,* Labaz, *Narcaricin,* Heumann), un derivat al benzofuranului mai nou introdus în practică, este dotat cu un efect uricozuric intens şi prelungit, datorat unei acţiuni tubulare. Dozele indicate sînt de 40—80 mg/24 h, într-o singură priză orală. Spre deosebire de probenecid, nu influenţează penicilinemia (60).

Alte uricozurice mai sînt utilizate şi sulfinpirazona 100—400 mg/24 h, benziodarona 100—300 mg/24 h (8).

Fenilbutanoza şi acidul acetilsalicilic au efecte uricozurice în funcţie de doze. De menţionat că fenilbutazona inhibă efectul uricozuric al dozelor mari de aspirină, iar aceasta din urmă inhibă efectul uricozuric al probenecidului. Din acest motiv, asociaţia aspirină — probenecid trebuie evitată.

Uricofrenatoarele

Dintre inhibitorii sintezei acidului uric cel mai aplicat astăzi este allopurinolul *(Zyloric, Zyloprim,* Wellcome; *Milurit,* Egyt), care are o structură analoagă hipoxantinei. El acţionează ca şi inhibitor al xantinoxidazei, împiedicînd secvenţa metabolică hipoxantină — xantină — acid uric (10). Doza zilnică de allopurinol, care poate asigura o menţinere controlată a uricemiei sub nivelul periculos, este de 300—600 mg şi poate fi administrată într-o priză unică (6). Prin efectul său de scădere al uricemiei şi paralel a uricuriei, allopurinolul este medicamentul de elecţie în formele de gută complicate cu nefropatie şi insuficienţă renală (54).

Substanţe mai puţin utilizate în tratament şi care fac parte din acest grup sînt: tiopurinolul, azaserina, (analog structural al L-glutaminei) şi acidul orotic care reduce purinosinteza, interferînd cu P-riboza şi L-glutamina (24).

Uricoliticele

Dintre substanţele destructive ale acidului uric fac parte uratoxidazele de origine vegetală, capabile să transforme acidul uric în alantoină *in situ* (32). Pe lîngă efectul de scurtă durată, aplicarea acestor enzime este însoţită de reacţii imunologice ale căror consecinţe nu pot fi încă întrevăzute în lipsa unor studii pe material clinic uman.

O schemă practică de tratament cronic al gutei, aşa cum este el conceput astăzi, (28), prevede:

- 0,5 mg colchicină pe zi, pentru prevenirea atacului acut;
- Doze corespunzătoare de allopurinol sau probenecid pînă la scăderea şi menţinerea uricemiei sub 6 mg/100 ml (cînd colchicina poate fi întreruptă);
- Controlul uricemiei la 6 luni;
- Asocierea allopurinol — probenecid sau benzbromoron (36) pentru perioada de reducere a tofilor.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1) ABELES, M., URMAN, J. D., *Acute Gouty Arthritis*, J.A.M.A., 1977, 238, 2526—2527.

2) BARNES, C. G., *The Treatment of Gout*, Practitioner, 1972, 208, 101—106.

3) BECKER, M. A., SEEGMILLER, J. E., *Recent Advances in the Identification of Enzyme Abnormalities Underlying Excessive Purine Synthesis*, Arthr. & Rheum., 1975, 18 suppl, 687—694.

4) BOLOȘIU H. D., DUȚU, A., MOSORA, N., UDREA, D., *Aspecte clinicoterapeutice și patogenetice în gută*, Viața Med., 1972, 19, 111—117.

5) BOLOȘIU, H. D., DUȚU, A., HÂNCU, N., ANDREICA, V., *Aspecte clinico-evolutive și terapeutice în gută*, Medicina Int. (sub tipar).

6) BREWIS, I., ELLIS, R. M., SCOTT, J. T., *Single Daily Dose of Allopurinol*, Ann. Rheum. Dis., 1975, 34, 256—259.

7) CAMUS, J. P., *Goutte, diabète, hipérlipémie: une trisyndrome métabolique*, Rev. Rhumat., 1966, 33, 10—14.

8) CERVINI, C., *Terapia della gotta*, Clin. Terap., 1976, 79, 3—16.

9) COPEMAN, W. S. C., *Textbook of the Reumatic Diseases*, Wiliams and Wilkins Co., Baltimore, 1964, 375—405.

10) DELBARRE, F., AUSCHER, C., LABROUSSE, C., GERY, A., *Le traitement de la dyspurinie goutteuse par les paramétabolites et notemment par un inhibiteur de la xanthine-oxydase*, Presse Méd., 1965, 73, 1275—1279.

11) DELBARRE, F., CARTIER, R., AUSCHER., C., *Gouttes enzymopathiques*, Presse Méd., 1970, 78, 729—734.

12) DE SEZE, S., SOLNICA, S., *Gicht und Pseudo-Gicht*, Med. Prisma, 1970, 5.

13) DIMITRIU, C., GH., NESTOR, R., TIEGERMAN, T., *Guta reumatoidă*, Med. Internă, 1974, 16, 641—648.

14) EDER, M., *Alimentäre Gesichtspunkte des Hyperurikämiebehandlung*, Wiener Med. Wschr., 1976, 126, 84—96.

15) GAGNADOUX, M. F., BROYER, M., *Les hyperuricémies familiales*, Gazette Méd. France, 1972, 79, 6325—6332.

16) GUTMAN, A. B., *Medical Management of Gout*, Postgrad. Med. 1972, 51, 47—52.

17) GUTMAN, A. B., *Views on the Pathogenesis and Management of Primary Gout*, J. Bone, Jt. Surg., 1972, 54-A, 357—372.

18) HOLMES, E. W., KELLEY, W. N., WYNGAARDEN, J. B., *Control of Purine Biosynthesis in Normal and Pathologic States*, Bull. Rheum. Dis., 1976, 26, 848—853.

19) KAHN, M. F., *Goutte, obésité et plaisirs de la table. Comparison entre 40 goutteaux et 40 témoins*, Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 1897—1898.

20) KAPLAN, A. P., AUSTEN, K. F., *Activation and Control Mecanisms of Hageman Factor-Dependent Pathways of Coagulation, Fibrinolysis and Kinin Generation and Their Contribution to the Inflammatory Response* J. Allerg. Clin Immunol., 1975, 56, 491—506.

21) KATZ, W. A., SCHUBERT, M., *The Interaction of Monosodium Urate with Connective Tissue Components*, J. Clin. Invest., 1970, 49, 1783—1789.

22) KATZ, W. A., LIGOT, P., *Deposition of Urate Crystals in Gout*, Abstr; Arthr. & Rhem., 1972, 15, 443.

23) KELLERMEYER, R. W., *Hageman Factor and Acute Gouty Arthritis*, Abstr. Arthr. & Rheum., 1968, 11, 452.

24) KISSEL, P., ROYER, R., *L'acide urique et son métabolisme*, Presse Méd., 1968, 76, 2317—2318.

25) KLEINFELDER, H., *Differentialdiagnose rheumatischer Prozese gegenüber Gicht*, Med. Welt, 1972, 23, 1634—1637.

26 KLOTZ, H. G., PROHASKA, E., *Zur Häufigkeit und Klinik der Gicht*, Med. Klinik, 1973, 68, 387—392.

27) KÖLLE, G., *Hyperurikämie und Gicht im Kindesalter (Lesch-Nyhan-Syndrom)*, Med. Klinik, 1971, 66, 626—630.

28) KRULIK, M., *Traitement de la goutte*, Rév. Méd., 1976, 17, 89—93.

Scanned with OKEN Scanner

60) SORENSEN, L. B., LEVINSON, D. J., *Clinical Evaluation of Benzbromarone. A New Uricosuric Drug,* Arthr. & Rheum., 1976, 19, 183—190.

61) SPILBERG, L., *Current Concepts of the Mechanism of Acute Inflammation in Gouty Arthritis,* Arthr. & Rheum., 1975, 18, 129—134.

62) WALLINGFORD, W. R., MC CARTY, D. J., *Effects of Colchicine on Phagocytosis of Starch Particles and Urate Crystals,* Abstr., Arthr. & Rheum., 1971, 14, 189—190.

63) WALTHER, W., BIRZLE, H., *Röntgendiagnose der Gicht immer noch Aktuell,* Med. Welt, 1972, 23, 219—220.

64) WATT, I., MIDDLENISS, H., *The Radiology of Gout,* Clin. Radiol., 1975, 26, 27—36.

65) WOLFRAM, G., *Ernahrungstherapie bei Hyperurikämie und Gicht,* Z. Allgem. Med., 1977, 53, 1834—1838.

66) WYNGAARDEN, J. B., *Metabolic Defects of Primary Hyperuricemia and Gout,* Amer. J. Med., 1974, 56, 651—664.

67) * * *, *Störungen des Purinmetabolismus. Familiäre Hyperurikämia mit neurologischem Syndrom (Lesch-Nyhan-Syndrom),* Deutsch. Med. Wschr., 1974, 99, 33—34.

5.2. CONDROCALCINOZA ARTICULARĂ DIFUZĂ (PSEUDOGUTA)

GENERALITĂŢI, ISTORIC, CADRU NOZOLOGIC

Condrocalcinoza articulară difuză (CCAD) este o afecţiune caracterizată prin prezenţa depozitelor calcice intraarticulare: meniscuri, cartilajul articular şi membrana sinovială. Ea se prezintă ca şi o suferinţă aparent primitivă, uneori cu caracter familial (35), interesînd mai ales vîrstele avansate, între 50 şi 70 de ani (prevalenţa maximă de 6%). Formele secundare sau „asociate" se întîlnesc ca şi cazuri izolate, de obicei la vîrste tinere (între 20 şi 30 de ani), în relaţie certă sau numai bănuită cu hiperparatiroidismul, hemocromatoza, nefropatiile cronice, diabetul zaharat şi traumatismele articulare cu hidartroză (16, 25).

CCAD se încadrează în grupul aşa-numitelor „artropatii (cu depozite) microcristaline", prezentînd, în unele din formele sale de manifestare, numeroase similitudini cu guta, motiv pentru care este cunoscută şi sub numele de pseudogută, atribuit de către MC CARTY şi BATTER, în anul 1964. Noţiunile de CCAD şi pseudogută nu sînt superpozabile. CCAD defineşte în sens strict impregnarea calcică a cartilajului fibros şi hialin şi poate fi asimptomatică şi invers, accesul acut cu alură pseudogutoasă, declanşat de microcristalele calcice prezente în mediul sinovial, poate apare pe articulaţii lipsite de aspect vizibil radiologic de condrocalcinoză (27, 32).

ETIOPATOGENIE

ZITNAN şi SITAJ (36) au sugerat intervenţia unui factor ereditar în CCAD pe baza observaţiilor lor în

legătură cu 27 de cazuri, dintre care 21 proveneau din numai 5 familii (4 dintre ele locuind în acelaşi sat). Autorii sugerează posibilitatea a două modalităţi de exprimare fenotipică a tarei ereditare: a) forma poliarticulară, cu interesarea vîrstelor tinere şi afectare rapidă, progresivă, şi b) forma oligoarticulară, care se dezvoltă la vîrste mai avansate evoluînd lent sau fiind staţionară.

Asocierea CCAD cu unele antigene de histiocompatibilitate, bănuită de SITAJ, în unele familii cehe, nu a fost confirmată (26).

Studiile biochimice au arătat că depozitele calcice cartilaginoase din CCAD sînt compuse din trei substanţe cristaline: pirofosfatul de calciu, fosfatul acid de calciu ($CaHPO_4$) şi hidroxiapatita, care reprezintă consecinţa finală a unui şir de procese metabolice încă necunoscute. Patogenia atacului acut de pseudogută implică mecanisme celulare şi biochimice întru totul asemănătoare cu cele din artrita acută gutoasă (vezi capitolul), cu singura deosebire că, în CCAD, factorul declanşator este reprezentat de cristalele de pirofosfat de calciu ($Ca_2P_2O_7 \cdot 2H_2O$).

Declanşarea atacului articular este dependentă de descărcarea în cavitatea articulară a unui depozit cristalin din cartilajul treptat subţiat (2) *(Fig. 54)*. Se pare că articulaţia nu are posibilitatea să se debaraseze de pirofosfatul de calciu, întrucît, în lichidul sinovial din CCAD, s-au evidenţiat niveluri reduse ale fosfatazei alcaline (care acţionează ca şi o pirofosfatază) şi ale pirofosfatfosfohidrolazei (11). Prezenţa cristalelor în lichidul sinovial, indiferent de natura lor, este susceptibilă să amorseze o succesiune de evenimente celulare şi biochimice, care pot fi rezumate astfel:

MECANISMELE CELULARE

Ca şi corpi străini, cristalele de pirofosfat de calciu sînt supuse fagocitozei, fiind înglobate de către leucocitele polinucleare şi macrofage într-un fagozom. Vacuola de endocitoză fuzionează cu un lizozom primar pentru a realiza fagolizozomul, organitul digestiei celulare. Acest proces se însoţeşte de eliberarea în mediul sinovial a enzimelor lizozomale flogogene prin mecanisme multiple şi încă discutate: distrugerea leucocitului, difuzarea prin membrana lipoproteică „fragilizată", eliminarea reziduurilor digestiei celulare (33).

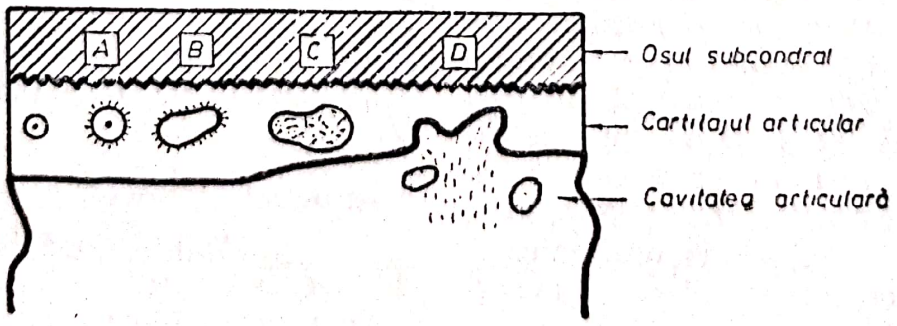


Fig. 54 **Succesiunea fenomenelor care duc la descărcarea depozitelor de pirofosfat de calciu din cartilajul articular în lichidul sinovial în pseudogută**

Scanned with OKEN Scanner

MECANISME UMORALE

Ca şi în cazul atacului acut de gută, factorul XII al coagulării Hageman este activat în contact cu suprafaţa cristalelor. La rîndul său, acesta activează trei sisteme:

- Formarea fibrinei poate interveni la trei niveluri în geneza inflamaţiei: a) stimularea chemotactismului leucocitar, b) activarea fagocitozei, c) formarea de complexe imune fibrină-antifibrină, care, la rîndul lor, activează sistemul complementar al cărui prim component, C'_1-esteraza, exercită o acţiune inflamatoare.
- Fibrinoliza eliberează plasmina care şi ea activează C'_1-esteraza şi în plus contribuie la liza C'_3, ale cărui fragmente sînt dotate cu proprietăţi chemotactice (C'_{3a}).
- Hiperproducţia de kallikreină şi kinină responsabilă de vasodilataţie, hiperpermeabilitate şi durere.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

CCAD se caracterizează, din punct de vedere anatomopatologic, prin depozite de tip cristalin ale sărurilor de calciu în articulaţiile membrelor şi articulaţiile sincondrale (inclusiv discurile intervertebrale).

În articulaţiile diartrodiale, aceste depozite pot fi constatate în cartilajul hialin (mici perle incluse în aria medie a cartilajului), capsula articulară (plaje izolate pe suprafaţa ei internă). Microscopic, leziunea iniţială este o microgeodă umplută cu cristale paralelipipedice de pirofosfat de calciu, provenit din precipitarea iniţială în lojile condrocitare, înconjurată adesea de o reacţie inflamatoare „de corp străin“ (19). Perlele microcristaline au tendinţa să migreze spre suprafaţă şi să se deschidă în articulaţie, declanşînd atacul acut de pseudogută (12).

Membrana sinovială este adesea de aspect normal, sau prezintă modificări sugerînd o sinovită cronică fibrocongestivă nespecifică (22). Metaplazia condroidă sau încrustarea calcică a seroasei articulare este neobişnuită. Studiul electronomicroscopic al lui SCHUMACHER Jr. (28) a permis evidenţierea microcristalelor de pirofosfat de calciu (sau zone vide, din care acestea au fost dizolvate) în interstiţiul sinovial, ca şi în celulele fixe sau mobile ale membranei (sinoviocitele A, B sau intermediare, polinucleare şi macrofagele din profunzime).

TABLOUL CLINIC

În afară de formele clinice mute, depistate la întîmplare cu ocazia unui examen radiologic, CCAD se poate manifesta sub trei aspecte: acut, subacut şi cronic (23, 24, 25):

CCAD ACUTĂ (PSEUDOGUTA)

Atacul de CCAD se manifestă sub forma unei artrite acute fluxionare (8) care, spre deosebire de gută, nu se localizează aproape niciodată la nivelul halucelui. Poate afecta oricare din articulaţiile mari, dar manifestă o preferinţă deosebită pentru genunchi. Au fost citate de asemenea coxopatii microcristaline, de alură infecţioasă (31).

Durerea, brusc instalată, este violentă, însoţită de impotenţă funcţională, hidartroză fără coloraţia roşie

Scanned with OKEN Scanner

a pielii. În formele tipice, atacul începe dimineaţa la primele solicitări mecanice ale articulaţiei. Următorii factori favorizează declanşarea atacului de pseudogută: traumatismele, intervenţiile chirurgicale, administrarea de diuretice mercuriale. Accesul acut este acompaniat de febră şi durează în medie 7—9 zile, manifestînd o tendinţă la repetare pe aceeaşi articulaţie. La puncţia articulară se poate extrage un lichid puriform, ceea ce sugerează o artrită infecţioasă acută.

CCAD SUBACUTĂ (FORMA PSEUDOPOLIARTRITICĂ)

Boala evoluează mai mulţi ani sub forma unui reumatism inflamator seronegativ, cu interesare adesea simetrică. Semnele inflamatoare articulare (redoare matinală, durere, tumefiere moderată, sensibilitate şi hidartroză discretă) sînt prezente mai ales la nivelul genunchilor şi metacarpofalangienelor şi evoluează în puseuri relativ scurte (9). Deformaţiile articulare nu sînt niciodată realizate.

CCAD CRONICĂ (FORMA PSEUDOARTROZICĂ)

Tabloul clinic este foarte asemănător artrozelor, cu dureri articulare fugace, sau de efort, cracmente articulare, limitarea dureroasă a mişcărilor în apropierea limitei maxime a amplitudinii. Formele zise „rahidiene" se traduc prin algii lombare, dorsale sau cervicale, identice cu cele din discopatii.

După GERSTER şi colab. (13) asocierea CCAD la tabloul clinic şi radiologic al artrozelor diseminate creşte de peste 6 ori riscul de evoluţie spre forme de boală rapid destructive. Evoluţii similare au fost descrise şi în cazuri cu CCAD pură, într-o proporţie de aproximativ 23% a cazurilor (7, 20).

Intricarea tuturor acestor forme clinice ale CCAD sau asocierea cîte două pe parcursul evoluţiei la acelaşi bolnav, realizează un tablou derutant, dificil de interpretat în absenţa unui examen radiologic al articulaţiilor (18).

DATE DE LABORATOR

CCAD, în formele sale acută şi mai rar subacută, evoluează cu accentuarea moderată a VSH, leucocitoză discretă şi creşterea fracţiunii alfa-2 globulinice, traducînd reflectarea biologică a procesului inflamator şi exsudativ sinovial. Nu s-au putut pune în evidenţă alte modificări umorale, inclusiv în ceea ce priveşte bilanţul fosfocalcic.

Lichidul sinovial extras prin puncţie în timpul accesului de pseudogută are un aspect tulbure, purulent sau chiar hemoragic (5), cu un număr mare de celule exsudative (pînă la 40.000/mmc), în special polinucleare. La examenul microscopic (frotiu nativ din sediment, examinat cu condensatorul coborît) se pun în evidenţă microcristalele de pirofosfat de calciu sub diferite forme care pot coexista: aciculare (monoclinice) asemănătoare celor de urat de sodiu sau paralelipipedice (triclinice). Ele se pot găsi intra- sau extracelular avînd dimensiuni de 2—20 microni. Identificarea corectă şi diferenţierea faţă de cristalele uratice se bazează pe trei criterii: a) birefringenţă slabă în lu-

Scanned with OKEN Scanner

mina polarizată, b) solubilitate în mediu acid (pH mai mic decît 5) sau prin E.D.T.A. 10%, c), diagramă de difracţie specifică la studiul radiocristalografic (6). SCHWARTZ (29) semnalează posibilitatea confundării cristalelor de pirofosfat de calciu din lichidul sinovial cu cristalele suspensiilor de corticoizi mai mult sau mai puţin recent injectate, în cavitatea articulară, cu scop terapeutic.

SEMNE RADIOLOGICE

După PIGUET (25), semnele radiologice ale CCAD trebuie căutate la trei sedii de elecţie: genunchi, carp şi simfiza pubiană; care vor fi investigate sistematic indiferent de manifestările clinice ale bolii, ştiut fiind că există o posibilă discrepanţă clinico-radiologică *(Fig. 55)*.

Semnele radiologice (evidenţiabile bilateral) ar fi:

- Calcifierea cartilajului hialin articular, care apare sub forma unui lizereu fin, dens, continuu sau discontinuu, uşor de observat la nivelul epifizelor convexe (condilii femurali, capul femural şi umeral) sau platourilor tibiale.
- Calcifierea fibrocartilajului meniscurilor (95% din cazuri) ca o opacitate liniară sau difuză granuloasă (calcifierea secundară a meniscurilor apare punctiformă). La nivelul simfizei pubiene apare o opacifiere mediană mai mult sau mai puţin liniară şi, la aproximativ 1/6 din cazuri, modificarea se poate evidenţia la nivelul discurilor intervertebrale (inelul fibros exterior) ca o zonă eterogenă lăţită spre exterior suspendată în zona clară dintre corpii vertebrali.
- Calcifierea sistemului ligamentar şi a altor structuri periarticulare

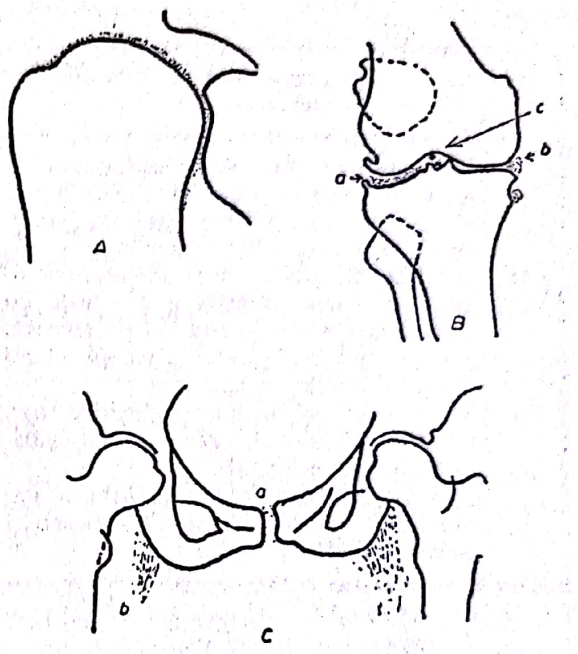


Fig. 55 Reprezentare schematică a semnelor radiologice ale depozitelor calcice în cadrul condrocalcinozei articulare difuze. A) — Lizereu opac dublînd conturul capului umeral, B) — Opacitate la nivelul meniscului extern drept (a) şi a meniscului intern drept (b), corp rezidual intraarticular (c), C) — Depozit calcic în simfiza pubiană (a) şi calcifierea subischiatică „în evantai" (b) (după Piguet)

cu următoarele sedii de predilecţie: ligamentul triunghiular al carpului, tendonul supraspinos, tendonul quadricipital, ligamentul rotulian, tendonul lui Ahille şi chiar unele aponevroze.

Modificările radiologice de tip degenerativ sînt după părerea majorităţii autorilor asociate (preexistente sau consecutive) CCAD (3, 34).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al CCAD, cu multiplele sale forme de manifestare, este dificil, cazurile fiind de cele mai multe ori etichetate ca şi artroză „reacţionată" mai ales din cauza vîrstei ridicate a bolnavilor (10). Foarte

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 22

Criteriile lui McCarty pentru diagnosticul CCAD
I. Demonstrarea cristalelor de pirofosfat de calciu (piese de biopsie sau lichid articular) prin diferite metode (preferabil prin radiocristalografie) II. a) — Identificarea unor cristale mono- sau triclinice nerefringente sau cu refringenţă slabă în lumina polarizată. b) — Aspect radiologic tipic de calcifiere cartilaginoasă. III. a) — Artrită acută a articulaţiilor mari (în special genunchiul) fără hiperuricemie concomitentă. b) — Artrită cronică îndeosebi a genunchiului sau şoldului, cu exacerbări acute periodice.
CCAD definită: I sau II a + b; CCAD probabilă: II a sau II b; CCAD posibilă: III a sau III b.

probabil că boala este cu mult mai frecventă decît o lasă să se întrevadă cazurile diagnosticate în practica curentă.

Baza identificării corecte a CCAD este evidenţierea cristalelor de pirofosfat de calciu în sedimentul lichidului sinovial în formele acute pseudogutoase, care evoluează cu hidartroză şi interpretarea integrată a semnelor clinice şi radiologice (calcifierea condroligamentară) în intervalele dintre atacurile acute sau în formele cu evoluţie subacută sau cronică.

Tabelul nr. 22 prezintă criteriile codificate de MC CARTY (17) pentru diagnosticul CCAD.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al CCAD nu se poate discuta de pe poziţii pur clinice. Cînd tabloul clinic este completat de constatarea radiologică a calcifierilor cartilaginoase sau de evidenţierea microcristalelor în lichidul sinovial intervin în discuţie: calcifierile de altă natură şi guta.

Calcifierile de altă natură (secundare unui traumatism sau infecţii) sînt unilaterale, de obicei de dimensiuni reduse şi nu au un caracter sistemic.

Diagnosticul diferenţial între cele două forme de artrită microcristalină, guta şi pseudoguta, este sintetizat de MC CARTY, (17) *în tabelul nr. 23.*

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Tipurile evolutive ale CCAD sînt redate schematic în *fig. 56.*

Prognosticul bolii cu privire la apariţia deformărilor articulare este bun. S-au citat cazuri excepţionale de dispariţie a depozitelor cartilaginoase sub tratament (1).

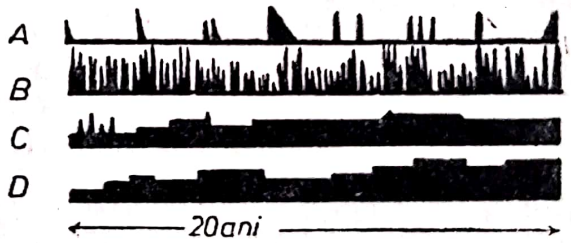


Fig. 56 Diagramă care reprezintă modul de evoluţie a puseurilor inflamatoare din condrocalcinoza articulară difuză. Tipul A: atacuri intermitente de artrită acută cu intervale asimptomatice. Tipul B: episoade poliarticulare acute cu caracter subintrant. Tipul C: artrită cronică progresivă a articulaţiilor mari portante cu episoade acute supraadăugate. Tipul D: artrită cronică, fără exacerbări acute. Tipul A predomină la bărbaţi, tipul D, la femei (după McCarty Jr.)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 23

Guta şi pseudoguta : criterii de diferenţiere

Criteriul	Guta	Pseudoguta
Raportul între sexe	20 B / 1 F	1,4 B / 1 F
Vîrsta debutului	Medie (forme rare dar severe la tineri)	Medie-avansată (idem)
Atacul acut articular Debutul Apogeul în : Sediul de elecţie Factori favorizanţi Durata Efectul colchicinei	 Brusc 2—12 ore Articulaţiile mici periferice, în special ale halucelui Traumatisme, efort, exces de alcool, supraalimentaţie 1,5 zile — 3 săptămîni Prompt	 Brusc sau treptat 2—72 ore Articulaţiile mari, în special genunchiul Traumatisme, intervenţii chirurgicale, diuretice mercuriale 1,5 zile — 1 lună Nul
Lichidul sinovial	Inflamator, cristale uratice aciculare intra- şi extraleucocitare	Inflamator, cristale de pirofosfat de calciu intra- şi extraleucocitare
Boli asociate	Hipertensiune arterială, diabet zaharat, hiperparatiroidism, CCAD	Hiperparatiroidism, diabet zaharat, hemocromatoză, artroze, gută
Examenul radiologic	Leziuni nespecifice ale osului subcondral	Calcifieri caracteristice ale cartilajului
Depozite periarticulare	Prezente (tofi)	Rare

PROBLEMA BOLILOR ASOCIATE

CCAD ŞI HIPERPARATIROIDISMUL

Crize de pseudogută au fost descrise atît în hiperparatiroidism, cît şi în hipercalcemiile sau hipercalciuriile izolate. Imaginile radiologice de CCAD se pot asocia celor din hiperparatiroidism (eroziuni şi tasări subcondrale). Se pare că imaginile radiologice de calcifiere cartilaginoasă nu dispar odată cu ablaţia adenomului paratiroidian şi nici nu au fost găsite în alte boli hipercalcemiante ca şi hipervitaminoza D sau sarcoidoza (23, 24).

CCAD ŞI DIABETUL ZAHARAT

Cu toate că au fost citate cazuri de asociere între CCAD şi diabetul zaharat, cercetările recente pun în dubiu realitatea unei relaţii între cele două boli. Studiile lui BOUSSINA şi colab. (4) indică diferenţe nesemnificative între incidenţa tulburărilor de glicoreglare la bolnavii cu CCAD şi lotul martor selecţionat.

CCAD ŞI HEMOCROMATOZA

CCAD se asociază în peste 5% din cazuri cu hemocromatoza (14). Natura acestei asociaţii nu este cu-

noscută şi avînd în vedere cele de mai sus, probabil că nu diabetul hemocromatozei este factorul de contingenţă.

CCAD ŞI GUTA

În afara similitudinilor clinice evidente, sînt citate cazuri de gută autentică cu manifestări articulare difuze de tipul CCAD şi chiar cu depozite calcice intratofacee (30). MOSKOWITZ (21) a evidenţiat cristale de urat de sodiu în lichidul sinovial din CCAD punînd în discuţie natura exactă a declanşării crizelor în aceste cazuri. S-ar putea lua în considerare în cazul acestei interesante asocieri, cu titlul de ipoteză, că depozitele uratice intracartilaginoase creează condiţiile pentru precipitările calcice ulterioare.

TRATAMENT

Tratamentul CCAD, oricare ar fi mijlocul aplicat, nu influenţează depozitele panarticulare de săruri de calciu şi nici nu asigură mobilizarea lor. Tratamentul este condus în funcţie de forma clinică:

În cursul atacului acut de pseudogută, colchicina este ineficace, fapt care nu este explicabil avînd în vedere similitudinea patogenetică cu artrita gutoasă. Medicamentul cel mai eficace este fenilbutazona, administrată de preferinţă parenteral, care realizează o sedare rapidă a durerilor într-un interval de 24—48 de ore. Evacuarea hidartrozei, şi mai ales injecţiile intraarticulare de corticoizi, pot da efecte cu adevărat spectaculare. Se recomandă prudenţă în utilizarea în acest scop a suspensiilor cristaline care, în anumite condiţii, ar putea promova mecanisme celulare şi biochimice identice cu cele implicate în declanşarea atacului de pseudogută (15).

În formele pseudopoliartritice, corticoterapia pe cale generală este eficace, realizînd o ameliorare netă a puseurilor inflamatoare, dar reducerea dozelor sau sevrajul cortizonic este urmată de fenomenul de *rebound*. Singurul caz de CCAD citat în literatură cu dispariţia sub tratament a depozitelor calcice cartilaginoase (1) a beneficiat de pe urma corticoterapiei prelungite (6 ani).

Utilizarea în scop antiinflamator a preparatelor nesteroidiene (butazolidinice, indometacină) pare mai rezonabilă sub raportul efectului şi a aprecierii riscurilor terapeutice.

Formele pseudoartrozice vor fi tratate simptomatic cu acid acetilsalicilic şi, în mod excepţional, cu corticoizi intraarticular.

Tratamentul concomitent al suferinţelor asociate (hiperparatiroidismul, diabetul zaharat, hemocromatoza etc.) nu influenţează evoluţia CCAD. Ca măsuri generale bolnavilor li se va recomanda să evite eforturile fizice mari, traumatismele articulare, iar eventualele intervenţii chirurgicale vor avea în vedere riscul declanşării crizelor de pseudogută la un bolnav cu CCAD cunoscută.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1) BASTIN, J. M., *Deux cas de chondrocalcinose articulaire diffuse,* Rev. Rhumat., 1964, 31, 132—139.

2) BENNETT, R. M., LEHR, J. R., MC CARTY, D. J., *Crystal Shedding and Acute Pseudogout. An Hypothesis Based on a Therapeutical Failure,* Arthr. & Rheum., 1976, 19, 93—97.

3) BENSASSON, M., DORFMANN, M., PEREZ-BUQUIER, M. etc., *Étude radiographique de la main dans 50 cas de chondrocalcinose articulaire primitive,* Rev. Rhumat., 1975, 42, 3—11.

4) BOUSSINA, I., MICHELI, A., SCHMIED, P. etc., *Étude le la fréquence du diabète sucré dans la chondrocalcinose articulaire,* Rev. Suisse Méd., 1971, 101, 1413—1417.

5) CABANEL, G., PHELIP, X., VERDIER, J. M., GRAS, J. P., *Hémochromatose et chondrocalcinose,* Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 105—109.

6) CHAPLIN, A. J., *Calcium Pyrophosphate,* Arch. Path. Lab. Med., 1976, 100, 12—15.

7) COSENDAI, A., GERSTNER, J. C., VISCHER, T. L. etc., *Arthropathies destructrices liées à la chondrocalcinose articulaire,* Rev. Suisse Méd., 1976, 106. 8—14.

8) DE REUS H. D., *Chondrocalcinose („Pseudogicht"),* Deutsch. Med. Wschr., 1974, 99, 363—365.

9) DE SÈZE, S., HUBAULT, A., KAHN, M. F., SOLNICA, J., *A propos des formes polyarthritiques de la chondrocalcinose articulaire diffuse. Discussion nosologique. Les arthropathies métaboliques,* Rev. Rhumat., 1969, 36, 724—727.

10) ELLMAN, M. H., LEVIN, B., *Chondrocalcinosis in Eldery Persons,* Arthr. & Rheum., 1975, 18, 43—47.

11) FALLET, G. H., BOUSSINA, I., MICHELI, A., *La chondrocalcinose articulaire diffuse,* Méd. Hyg., 1972, 30, 608—612.

12) FONDIMARE, A., TALON, J. P., DESHAYES, P. etc., *Étude anatomopathologique de la chondrocalcinose articulaire. A propos de 11 observations,* Presse Méd., 1971, 79, 707—710.

13) GERSTER, J. C., VISCHER, T. L., BOUSSINA, I., FALLET, G. H., *Fréquence de la chondrocalcinose et des arthropathies destructrices dans l'arthrose généralisée,* Rhumatol., 1976, 28, 177—181.

14) JAFFRES, R., KERBART, T., *Calcinose articulaire diffuse chez deux frères atteints d'hémochromatose,* Rev. Rhumat., 1965, 32, 431—438.

15) LEQUESNE, M., BENSASSON, M., *Des détériorations articulaires apres cortisonotherapie locale,* Méd. Hyg., 1970, 28, 650—652.

16) MC CARTY, D. J., GATTER, R. A., *Pseudo-Gout Syndrome (Articular Chondrocalcinosis),* Bull. Rheum. Dis., 1964, 14, 331—333.

17) MC CARTY, D. J., *Pseudo-Gout. Articular Chondrocalcinosis. Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition Disease* in: HOLLANDER, J. L., *Arthritis and Allied Conditions,* Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, 1141—1160.

18) MEMIN, Y., GIRAUD, A., *La chondrocalcinose articulaire diffuse,* Gazette Méd. France, 1972, 79, 6627—6630.

19) MOHR, W., HERSENER, J., WILKE, W. etc., *Arthropathies destructrices liées à la chondrocalcinose articulaire,* Rev. Suisse Méd., 1976, 106, 8—14.

20) MORLOCK, G., SANY, J., LE QUERRE, D., SERRE, H., *Les arthropathies destructrices de la chondrocalcinose articulaire,* Rhumatol., 1977, 29, 93—104.

21) MOSKOWITZ, R. W., *Chondrocalcinosis and Chondrocalsynovitis,* Rheumatism, 1966, 22, 60—67.

22) MOSKOWITZ., R. W., HARRIS, B. K., SCHWARTZ, A., MARSHALL, S., *Chronic Synovitis as a Manifestation of Calcium Crystal Deposition Disease,* Arthr. & Rheum., 1971, 14, 109—116.

23) PAVELKA, K., FARNER, C., BÖNI, A., PYLKKANEN, P. O., *Beitrag zur Frage der sekundaren Chondrokalzinose (Chondrokalzinotisches Syndrom),* Z. Rheumaforschg., 1969, 28, 270—280.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI

BOALA DEGENERATIVĂ ARTICULARĂ (ARTROZELE)

DEFINIŢIE, ISTORIC, NOMENCLATURĂ

Boala degenerativă articulară reprezintă o suferinţă neinflamatoare a articulaţiilor mobile caracterizată prin deteriorarea şi abraziunea cartilajului şi apariţia ţesutului osos de neoformaţie la nivelul suprafeţelor articulare (110). Modificările degenerative ale discurilor intervertebrale pot fi considerate ca fiind analoage (102).

Cercetările efectuate asupra scheletelor omului preistoric au dovedit în mod incontestabil vechimea bolii. Menţiunile în legătură cu aspectele clinice, întîlnite încă în textele hippocratice, trebuie privite cu prudenţă întrucît nici măcar în anul 1869 WIRCHOW nu diferenţiază poliartrita reumatoidă faţă de artroză, menţionînd boli atît de diferite sub numele comun de *arthritis deformans*. Numele de osteoartrită, sub care este cunoscută boala degenerativă articulară în literatura anglosaxonă, i-a fost atribuit de către SPENDER (1889) şi poate fi criticat întrucît implică de la început un element inflamator. Termenului de artroză, care va fi considerat în acest text sinonim cu boala degenerativă articulară, i s-a obiectat ambiguitatea deoarece el defineşte în acelaşi timp şi articulaţia ca şi structură anatomică normală.

Cercetările lui BAUER şi colab. de la Universitatea Harvard pot fi considerate ca deschizătoare ale interpretărilor moderne în legătură cu artrozele. Două dintre concluziile lor reprezintă adevărate pietre de hotar în această direcţie: a) artrozele se datorează degenerescenţei cartilajului articular şi b) degenerescenţa reprezintă o „îmbătrînire" a ţesutului cartilaginos în general (nelegată în mod necesar de vîrsta subiectului) şi nu este limitată exclusiv la nivelul articulaţiilor.

ETIOPATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

STRUCTURA, METABOLISMUL ŞI FUNCŢIA CARTILAJULUI HIALIN ARTICULAR ŞI A DISCULUI INTERVERTEBRAL

Cartilajul hialin, care acoperă suprafeţele articulare ale oaselor în cadrul diartrozelor, este compus din-

tr-un țesut conjunctiv cu o înaltă specializare, cu proprietăți biochimice și biofizice bine adaptate rolului fiziologic de absorbție a șocului și de facilitare a mișcării într-o articulație mobilă. El este un țesut avascular, extrem de hidratat (70—85% din greutatea sa), cu o predominanță netă a substanței fundamentale față de elementele celulare și posedă o rigiditate elastică particulară.

Structural cartilajul este alcătuit din condrocite, fibre și substanță fundamentală.

Condrocitele sînt celule derivate din condroblastele cartilajului embrionar dispuse în grupuri de cîte 2 sau 4, prezentînd caracteristici funcționale zonale. Cele mai active, judecînd după criterii morfologice (abundența organitelor, vacuolelor și prelungirilor citoplasmatice) sînt condrocitele stratului mijlociu (127).

Structura fibrelor colagenului din cartilajul articular este diferită de cea din derm sau din țesutul osos (115). Conform modelului clasic al lui BENNINGHOF (1925) ele sînt dispuse în arcuri ancorate în stratul calcificat situat în imediata vecinătate a osului și tangente la suprafața articulară. *(Figura nr. 57).* Studiile efectuate în microscopie electronică (61, 127, 128) au arătat că există o dispoziție tridimensională, strînsă, de fibre, fără un aranjament preferențial (sau mai corect diferit de la o articulație la alta, în funcție de solicitările mecanice), care se modifică cu vîrsta. Fibrele straturilor superficiale au tendința la dispoziție orizontală.

Substanța fundamentală este un gel translucid și refringent, care se colorează metacromatic și care, în straturile profunde, este încrustat cu săruri de calciu. Acest strat calcificat, cu un rol mecanic și de adaptare,

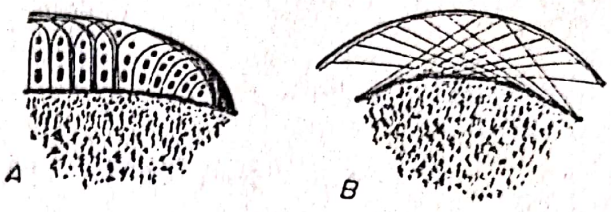


Fig. 57 Organizarea fibrelor colagene în cartilajul articular în concepția lui Benninghof (A) și McConail (B) (după Sokoloff)

este limitat de o zonă bordantă bazofilă și se continuă în profunzime cu soclul osos (41). Componentul chimic de bază al substanței fundamentale este un proteoglican cu GM de circa 1.000.000, care este compus dintr-un lanț proteic format din 12 aminoacizi, la care sînt atașate, aproximativ în unghi drept, 50 sau mai multe lanțuri de zaharuri polidimerice, cunoscute ca glicozaminoglicani: condroitin-6-sulfatul, condroitin-4-sulfatul și keratosulfatul (72). Această structură complexă realizează un polielectrolit (polianion saturat cu cationii de sodiu) și se poate dispune într-o spirală mai mult sau mai puțin strînsă, lăsînd la periferie grupări active și izolînd în centru un spațiu chimic exclus. Forma moleculei este probabil variabilă în funcție de solicitările mecanice și prin aceasta, ca și prin proprietățile sale intrinseci, devine capabilă de o reactivitate fizico-chimică cu totul remarcabilă.

Cartilajul articular este departe de a fi un țesut metabolic inert, cum s-a crezut pînă nu demult pe baza criteriului hipocelularității și a lipsei elementelor vasculare și nervoase (71). Reticulul endoplasmatic, aparatul Golgi și vacuolele din condrocitele stratului mediu al cartilajului articular sînt bine reprezentate și argumentează pentru o activitate metabolică importantă în direcția sin-

Scanned with OKEN Scanner

tezei elementelor din substanţa fundamentală, care are loc pe baza substanţelor difuzate prin porii matricei dinspre lichidul sinovial. Numeroase cercetări metabolice, bazate pe încorporarea substanţelor radioactive, au arătat că celulele sintetizează elemente ale moleculelor de proteoglican şi colagen, le asamblează intracelular şi apoi le elimină în matricea înconjurătoare. Consumul ridicat de oxigen şi *turn-over*-ul rapid al proteoglicanilor structurali sugerează un sistem compensator al catabolismului permanent şi o activitate continuă de remodelare mediată de enzime lizozomale cu funcţie autocatalitică (3, 67) *(Fig. 58).*

Cartilajul hialin articular are un rol de protecţie şi de facilitare a mişcării. Coeficientul de frecare în articulaţiile diartrodiale ale animalelor este foarte scăzut (între 0,0057 şi 0,02), mai mic decît cel măsurat în cazul unei patine care alunecă pe gheaţă. Explicaţia fenomenului trebuie să fie privită luînd în considerare trei componente: a) starea suprafeţelor de contact (cartilajul articular), b) lubrifiantul (lichidul sinovial) şi c) condiţiile operative (sarcinile şi viteza de mişcare). Între aceste elemente, rolul major în facilitarea mişcării îi revine cartilajului. Sub acţiunea unei presiuni se produc în mare două fenomene care contribuie la înlesnirea alunecării celor două suprafeţe în mişcare (130):

- O pierdere de lichid cu vîscozitate scăzută prin porii matricei, acumularea acestuia în zonele de contact şi reducerea consecutivă a coeficientului de frecare (lubrifierea hidrostatică presurizată);
- Deformarea elastică adaptativă a cartilajului cu stabilirea unui contact geometric mai adecvat între suprafeţe şi distribuirea presiunilor în lichidul de lubrifiere, adaptat regimului de sarcină şi vitezei mişcării (lubrifierea elastohidrodinamică).

Discul intervertebral se comportă în multe privinţe ca şi o structură intermediară între cartilajul hialin al diatrozelor şi cartilajul fix al sincondrozelor (83). El este format dintr-o colecţie centrală de material semifluid (nucleul pulpos) înconjurată de o cavitate uni- sau biloculară evidenţiabilă prin discografie şi limitată în sus şi în jos de stratul cartilaginos al platourilor vertebrale, iar la periferie de un inel fibros ataşat corpilor vertebrali. Colagenul formează numai 15% din greutatea uscată a nucleului pulpos şi se prezintă sub forma unei reţele tridimensionale de fibre, care au o compoziţie proteinpolizaharidică asemănătoare cu cea din cartilajul hialin, cu care dealtfel se aseamănă şi din punct de vedere antigenic (80). Inelul fibros conţine 70—75% apă. Fibrele sale colagene sînt dispuse în straturi concentrice mergînd oblic de la un corp vertebral la altul, cu o înclinaţie alternativă de

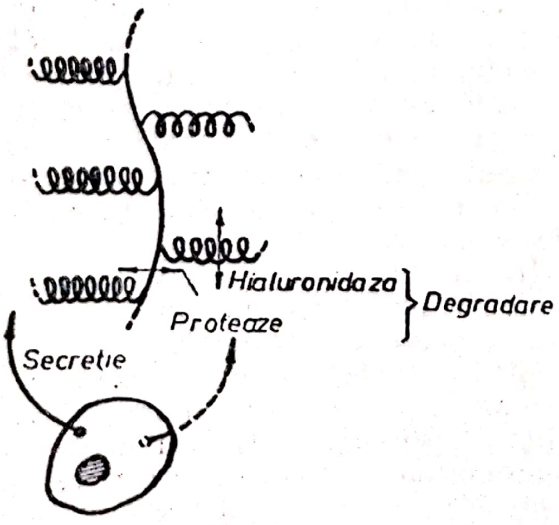


Fig. 58 Sinteza şi degradarea proteoglicanilor

Scanned with OKEN Scanner

48—73°. Această orientare biaxială permite discului să fie o structură flexibilă în ciuda inextensibilității fibrelor.

Cea mai mare parte din sarcina coloanei vertebrale este suportată de discul intervertebral (4/5 față de numai 1/5 asupra articulațiilor posterioare interapofizare mobile în regiunea lombară) (77). Funcția normală a discului intervertebral depinde de aceleași proprietăți elastice ca și în cazul cartilajului hialin. Nucleul pulpos acționează ca și un pivot și amortizor, în timp ce articulațiile interapofizare ghidează și limitează mișcarea așa-numitului segment mobil al lui Junghans. El este incompresibil, deformabil și mobil. În timpul mișcărilor, totul se petrece ca și cum conținutul gelatinos al nucleului pulpos s-ar deplasa în cavitatea care îl înconjoară (în sens contrar mișcării) transmițînd în mod egal forțele în toate regiunile corpului vertebral. Rolul inelului fibros este, printre altele, de a menține presiunea care îi este transmisă de nucleul pulpos.

ASPECTELE BIOCHIMICE ȘI METABOLICE ALE PATOGENEZEI ARTROZELOR

Cartilajul artrozic a fost caracterizat din punct de vedere histochimic printr-o pierdere progresivă a componenților matricei intercelulare, în special a protein-polizaharizilor. Depleția proteoglicanului structural apare la început în apropierea suprafeței articulare, se extinde în profunzime și este direct proporțională cu severitatea bolii (70). Fibrele colagene nu par să sufere modificări cantitative în cursul procesului degenerativ artrozic, dar se pare că cercetările lui NIMNI și DESHMUKH (78) au putut pune în evidență unele diferențe de ordin calitativ față de structura colagenului din cartilajul normal.

Conținutul în apă crește în cartilajul artrozic. Semnificația exactă a acestei „avidități pentru apă" nu este bine înțeleasă, dar este posibil ca pierderea unei cantități de proteoglican să permită altor molecule reactive o reacție de expandare și de creștere a higroscopiei.

Avînd în vedere acest „tipar metabolic" sumar expus, ar fi de așteptat ca în artroze să se poată pune în evidență o scădere a activității metabolice la nivelul cartilajului. În realitate, cercetările recente au putut dovedi o dublare a ratei de sinteză a acizilor nucleici a proteinelor și proteoglicanului în cartilajul artrozic față de cel normal (116). Există chiar un paralelism între creșterea sintezei elementelor substanței fundamentale și gravitatea bolii în cadrul unei relații aproape liniare, care este însă valabilă numai pînă la un punct, corespunzînd unei bruște agravări a suferinței. Acest fapt sugerează că intensificarea activității de sinteză trebuie privită ca un proces cu intenție compensatoare, care, la un moment dat, este depășit (71). Concluzii similare pot fi desprinse și din observațiile asupra proliferării celulare și creșterii sintezei ADN la nivelul condrocitelor, paralel dar la fel de limitat, în evoluția procesului degenerativ.

În ultimii ani, s-au acumulat o serie de date experimentale care au arătat prezența enzimelor proteolitice în celulele și matricea cartilajului articular în stare normală sau alterat patologic (51). Cu toate că teoretic hialuronidaza sau o protează oarecare ar putea acționa asupra proteoglicanului pentru a-i iniția de-

Scanned with OKEN Scanner

gradarea, s-a dovedit că agentul cel mai activ în scindarea suportului proteic al macromoleculei este catepsina-D, care face parte din echipamentul enzimatic al lizozomilor condrocitari şi a cărei activitate este crescută în artroze (2). EHRLICH şi colab. (27) au descris creşteri însemnate ale activităţii fosfatazei acide (care serveşte ca un *marker* lizozomal), paralel cu severitatea alterărilor histologice şi histochimice la nivelul cartilajului artrozic.

O încercare de sinteză interpretativă a datelor acumulate pînă în prezent trebuie să pornească de la ideea că nu există nici un motiv să se considere cartilajul articular, chiar la vîrstnici, ca şi un ţesut inert. În cadrul procesului artrozic, el este capabil să-şi modifice metabolismul într-o încercare de a iniţia un proces reparativ adecvat; creşterea ratei de sinteză a proteoglicanului pentru înlocuirea componentelor matricei. Pe măsură ce boala evoluează, condrocitele sînt „conectate" pe sinteza ADN, manifestînd aspecte ultrastructurale şi proliferative compatibile cu speculaţia revenirii lor într-un stadiu blastic. Momentul în care procesul reparativ eşuează complet, marchează, din punct de vedere biochimic, ireversibilitatea degenerării cartilajului şi are un corespondent clinic în precipitarea evoluţiei bolii artrozice. Rolul enzimelor proteolitice în iniţierea şi întreţinerea acestor modificări este incontestabil (67). Este posibil ca alături de catepsina-D, activă în condiţiile pH-ului scăzut, realizat prin acumularea acidului lactic în substanţa fundamentală, ca urmare a proceselor metabolice rezultate din proliferarea condrocitară, să intervină şi proteaza neutră, o serie de polizaharidaze, sulfataze şi hexozaminidaze, responsabile de fragmentarea moleculei proteoglicanului, cu apariţia produşilor de degradare în lichidul sinovial.

Sinteza unora dintre modificările biochimice ale cartilajului articular în cadrul procesului artrozic este redată în schema din *figura* 59 (8).

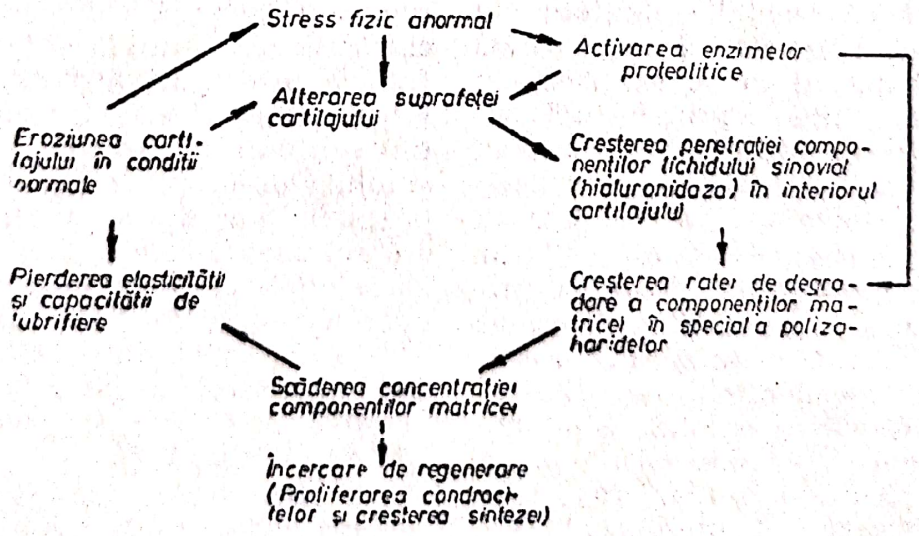


Fig. 59 Schema modificărilor metabolice şi structurale în cartilajul artrozic (după Bollet)

Scanned with OKEN Scanner

INFLUENŢA UNOR FACTORI GENERALI ASUPRA PROCESULUI DEGENERATIV ARTICULAR („TERENUL ARTROZIC")

Vîrsta

Boala degenerativă articulară este o suferinţă care se manifestă cu predilecţie la vîrstele înaintate. Studiile necroptice au arătat că marea majoritate a indivizilor care au depăşit vîrsta de 60 de ani prezintă leziuni evidenţiabile la nivelul articulaţiilor genunchilor. A considera însă artroza numai ca şi o îmbătrînire a cartilajului hialin articular, ar fi o simplificare care nu-şi găseşte suportul faptic (66).

Cercetările biochimice şi histologice au arătat capacitatea cartilajului articular al persoanelor foarte avansate în vîrstă de a-şi păstra structura normală şi un grad de activitate metabolică capabil să satisfacă funcţiile sale fiziologice (125). BYERS şi colab. (14) au reuşit să dovedească existenţa diferenţelor evidente între senescenţa articulaţiei şi leziunile artrozice. Pe baza unui material care a inclus 375 de necropsii, autorii au arătat că leziunile limitate ale zonelor non-portante caracterizează senescenţa, în timp ce artroza se manifestă anatomic prin leziuni extensive, care interesează zonele puternic solicitate din punct de vedere mecanic.

În lumina acestor date este evident că relaţia între vîrstă şi boala artrozică trebuie reconsiderată. Considerînd îmbătrînirea ca şi un proces fiziologic dependent de timp şi influenţa factorilor de mediu, se admite că două din elementele sale ar putea avea un răsunet articular: a) pierderea unor capacităţi funcţionale ale condrocitelor şi b) transformările fizico-chimice ale matricei intercelulare a ţesutului. Astfel pare logic să se considere că factorul timp permite o intervenţie cumulativă a acţiunilor mecanice de origine externă, dar mai probabil că artroza apare indiferent de vîrsta bolnavului, pe fondul unei senescenţe a ţesutului conjunctiv articular, condiţionată în cea mai mare parte de factori ereditari (110).

Ereditatea

Studiile epidemiologice au arătat diferenţe în ceea ce priveşte prevalenţa şi distribuţia anatomică a manifestărilor bolii degenerative articulare în diferite arii geografice. Foarte probabil că aceste observaţii nu pot fi interpretate ca indicînd intervenţia unor factori etnici sau ereditari în apariţia artrozelor, ci mai degrabă exprimă influenţe diferite ale mediului fizic şi socio-economic.

O serie de boli condiţionate genetic şi transmise după modul recesiv sau dominant, cum ar fi osteo-onichodisplazia, boala Morquio-Brailsford, *chondromalacia patellae*, osteocondroza juvenilă Thiemann, displazia epifizară multiplă etc. sînt însoţite de modificări atribuite artrozei (secundară?). Ideea transmiterii în linkaj a unui defect structural al ţesutului conjunctiv pare atractivă şi poate fi chiar dovedită pentru „sindromul unghie-rotulă" (42). Pe de altă parte unele cercetări au indicat o anumită concentraţie a artrozelor la rudele de gradul întîi al bolnavilor, dar nu şi o relaţie între boala degenerativă articulară şi grupele sanguine AOB (55, 112).

Influenţa unor factori ereditari este mai evidentă în cazul artrozelor articulaţiilor non-portante şi a fost convingător argumentată de către

Scanned with OKEN Scanner

STECHER pentru artroza digitală cu noduli Heberden. Cu toate că autorul a susţinut intervenţia unei singure gene dominante, este mai probabilă acţiunea eredităţii multifactoriale.

Modul de realizare a presupuselor defecte ale genomului nu este cunoscut, dar se poate presupune că ele se manifestă fenotipic într-o multitudine de aspecte metabolice la nivelul ţesutului conjunctiv în general şi a cartilajului hialin articular în particular, probabil în modificarea proceselor de sinteză condrocitară şi eliberarea echipamentului lor enzimatic, capabil să depolimerizeze proteoglicanul substanţei fundamentale. Într-un studiu genetic efectuat pe şoareci, SOKOLOFF (108) a reuşit să disocieze artrozele de factorii metabolici coincidentali. S-ar putea ca alterările metabolice genetic condiţionate să fie responsabile de „fragilizarea" cartilajului în faţa unor acţiuni nefavorabile din mediul înconjurător, în special de natură mecanică.

Factorii endocrini

Cartilajul articular se dezvoltă ca şi o parte integrantă a epifizelor. Există numeroase dovezi de ordin clinic, experimental şi terapeutic în legătură cu faptul că influenţa unor hormoni asupra dezvoltării oaselor se răsfrînge într-o oarecare măsură asupra articulaţiilor. Cel mai bun exemplu în această direcţie este acromegalia, în cadrul căreia s-a pus în evidenţă o îngroşare a cartilajului articular, care devine astfel vulnerabil unor acţiuni dintre cele mai diferite pentru a realiza aspecte degenerative foarte asemănătoare cu ale artrozelor obişnuite (90).

Cercetări mai vechi au încercat să stabilească o relaţie între apariţia bolii artrozice şi tulburările funcţiei tiroidiene. Cu toate că astfel de relatări mai apar în literatură, nu există argumente convingătoare în direcţia unei implicări a tiroidei în patogeneza degenerescenţei cartilajului articular. SILVERSTEIN şi colab. (107) nu au putut stabili nici o legătură între artrozele spontane la şoareci şi volumul glandei, iodul proteic sau iodocaptarea tiroidiană, iar cercetările experimentale şi terapeutice ale lui SILBERBERG şi SILBERBERG (106) nu pot fi extrapolate omului.

Dependenţa de sex a manifestărilor anatomo-clinice ale bolii artrozice poate să fie expresia unor factori ereditari, a acţiunilor hormonale directe asupra metabolismului ţesutului conjunctiv sau a unor efecte biochimice asupra structurilor scheletale dependente de dimorfismul sexual. Nodulii Heberden şi aşa-numita „artroză primitivă generalizată" (poliartroza), au o prevalenţă net superioară la femei, ca şi formele grave destructive sau „mutilante" ce interesează extremităţile. Pe de altă parte, experienţa clinică indică o concentrare a acuzelor articulare, atribuită artrozelor, la femei în preajma menopauzei. Studiile epidemiologice au indicat prevalenţa crescută a spondilozei lombare la bărbaţi. Desigur că în parte aceste diferenţe pot fi atribuite unor factori independenţi de secreţia hormonilor sexuali, cum ar fi tipul de activitate fizică, supraponderea, factorii psihici, încălţămintea etc., dar se consideră ca un fapt dovedit, cel puţin în studii experimentale, că apariţia artrozelor poate fi dependentă de secreţia gonadică (109). Cercetările datorate soţilor SILBERBERG (106), au indicat că, la şoareci, androgenii au un efect de

Scanned with OKEN Scanner

promovare a leziunilor degenerative, indiferent de sex.

Boala degenerativă articulară, şi în special forma hiperostozică a spondilozei, este frecvent întîlnită la bolnavii cu diabet zaharat (21—40% din bolnavi). Cu toate că în cadrul acestei asociaţii, cu probabilă semnificaţie patogenetică, ar putea interveni şi supraponderea sau vîrsta bolnavilor, cercetările lui JULKUNEN şi colab. (53) au legat hiperostoza nu atît de tulburarea metabolismului glucidic, cît de excesul hormonului somatotrop în serul diabeticilor.

Experienţa clinică a administrării sistemice sau intraarticulare a corticoizilor suprarenali arată o acţiune de promovare a artropatiilor degenerative şi a necrozei aseptice a osului subcondral. În mai multe cazuri de aşa-numită „artropatie cortizonică", necroza osoasă a fost însoţită de modificări scleroase ale cartilajului hialin (110), ceea ce pledează pentru o acţiune nocivă directă, confirmată şi în cercetări experimentale. Studiile excreţiei 11-oxicorticoizilor şi 17-cetosteriozilor la bolnavii cu artroze au furnizat totuşi date contradictorii.

Factorii nutriţionali şi metabolici

O serie de observaţii clinice şi experimentale permit stabilirea unei legături între apariţia degenerescenţei cartilajului articular şi tulburările metabolismului lipidic: a) asocierea frecventă a artrozei articulaţiilor nonportante cu obezitatea şi hiperlipoproteinemia de tip II (26), b) valorile mari ale colesterolului în ser şi lichidul sinovial la bolnavii cu artroze periferice (57), c) excesul de lipide în cartilajul artrozic, d) frecvenţa mare a artrozelor la şoarecii cu hiperlipemie genetic indusă sau dietă grasă excesivă (108). Factorii nutriţionali, încă incomplet elucidaţi, au fost incriminaţi în realizarea bolii Kashin-Beck (artroza endemică generalizată din Extremul Orient) iar BERGMAN şi SOREMARK (6) atrag atenţia asupra concentrării cuprului şi a altor microelemente în cartilajul şi discul articulaţiilor temporomandibulare, fără relaţie cu alterarea procesului normal de senescenţă. Este cunoscută de asemenea apariţia alterărilor degenerative ale cartilajului articular în ochronoză.

Relaţia cauză — efect între perturbările echilibrului hidro-mineral, carenţele sau excesele vitaminice şi dezvoltarea bolii artrozice, este greu de stabilit în clinică, cu toate că cercetări experimentale şi de patologie comparată au lăsat-o să se întrevadă. Este un fapt binecunoscut că supradozajul vitaminei A este unul dintre factorii capabili să fragilizeze membrana lipoproteică lizozomală şi să elibereze un complex de hidrolaze cu acţiune asupra protein-polizaharidului din cartilajul articular, provocînd modificări degenerative (85).

INFLUENŢA UNOR FACTORI LOCALI ASUPRA PROCESULUI DEGENERATIV ARTICULAR (STRESS-UL MECANIC, „SURMENAJUL ARTICULAR")

Concepţia unei relaţii între suprasolicitarea mecanică a articulaţiilor şi procesul degenerativ artrozic se bazează pe observaţii clinice şi epidemiologice foarte evocatoare. După părerea majorităţii autorilor (88) există o zonă de solicitare articulară la care cartilajul îşi păstrează integritatea şi funcţia normală. Mai mult, peste o anumită sarcină sau sub ea, ţesutul intră în suferinţă. Se pare că compresiunea intermitentă exercită

Scanned with OKEN Scanner

un fel de acţiune de pompare asupra lichidului interstiţial din matricea avasculară, facilitînd circulaţia metaboliţilor spre şi dinspre condrocite (68). Atrofia cartilajului, însoţită de alterări metabolice şi degenerative, a fost observată la nivelul articulaţiilor imobilizate mai mult timp. Măsurătorile biometrice au dovedit, pe de altă parte, că supraîncărcarea statică sau dinamică se repercută negativ, în funcţie de tipul *stress*-ului mecanic, asupra zonelor centrale sau periferice ale cartilajului de acoperire. În condiţii de suprasolicitare sînt operative forţele perpendiculare datorate greutăţii corporale (la care se adaugă sarcinile purtate ocazional) şi cele tangenţiale rezultate din deplasarea prin rotaţie a suprafeţelor de contact.

Rolul *stress*-ului mecanic în producerea artrozelor este susţinut şi de o serie de observaţii deduse din studiile epidemiologice. În cunoscuta lor anchetă, efectuată la New Haven, ACHESON şi colab. (1) au stabilit printre altele că artroza digitală este mai accentuată la mîna dominantă, iar LAWRENCE (62) deduce, dintr-o cercetare efectuată pe 3947 de subiecţi, că spondiloza lombară are o prevalenţă net superioară la minieri, la muncitorii din industria grea sau la cei care activează în aer liber.

Nu există nici o dovadă că un traumatism unic de mare intensitate ar putea produce, pe un teren favorabil, artroza. Dimpotrivă, acţiunile mecanice mici şi repetate sînt recunoscute ca şi factori patogenetici evidenţi, cum rezultă din observaţiile asupra frecvenţei bolii pe articulaţiile suprasolicitate ale atleţilor de performanţă sau cele ale muncitorilor care utilizează unelte pneumatice vibratoare. Frecvenţa mare a artrozelor la nivelul articulaţiilor portante ale obezilor se poate explica în primul rînd printr-o acţiune mecanică de durată combinată cu modificările posturale care compromit într-o oarecare măsură distribuţia sarcinilor de încărcare la nivelul scheletului.

Modul în care *stress*-ul mecanic realizează alterări degenerative nu este încă complet cunoscut. Se admite că esenţiale în această direcţie sînt modificările de aliniament ale capetelor osoase şi micile soluţii de continuitate la nivelul cartilajului, care fac accesibile straturile profunde acţiunii hialuronidazei şi altor enzime din lichidul sinovial.

Rezumînd discuţiile care se poartă încă pe marginea etiopatogeniei şi fiziopatologiei bolii degenerative articulare, SOKOLOFF (110) afirma: „Pare de netăgăduit că factorii ereditari şi metabolici sînt de importanţă majoră în producerea mai multor forme de artroză. Posibilităţile în acest domeniu nu au fost încă complet prospectate şi este prematur să se emită judecăţi asupra semnificaţiei lor finale". Multiplele intervenţii ale mediului extern şi intern, un adevărat mozaic factorial (60), se validează în realizarea bolii printr-o influenţă directă sau indirectă asupra metabolismului cartilajului articular. Schema generală din *fig. 60* ilustrează această stare de lucruri.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Modificările structurale complexe care caracterizează artroza pot fi reduse în ultimă instanţă la două: a) pierderea structurii, formei şi substanţei suprafeţelor articulare şi b) proliferarea tisulară (osoasă) în direc-

Scanned with OKEN Scanner

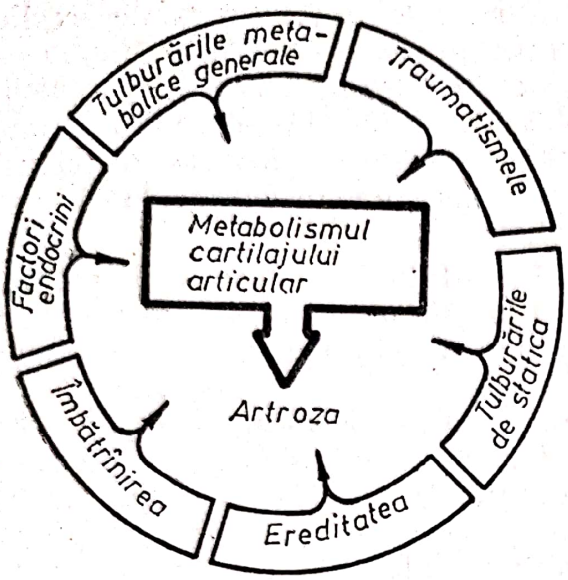


Fig. 60 Mozaicul factorial în artroze

ția și vecinătatea acestora. Din punct de vedere anatomic, articulația artrozică nu este numai sediul unui proces destructiv ci și a unor modificări proliferative cu intenție reparativă.

Primele leziuni care pot fi puse în evidență sînt reprezentate de apariția unor zone limitate, superficiale în care cartilajul suferă o tumefiere însoțită de scăderea consistenței și elasticității (condromalacie) (94), cu exprimarea fibrelor matricei, scăderea numărului de celule și pierderea bazofiliei (așa-numita „degenerescență azbestoasă") (82). La nivelul suprafeței cartilajului apar mici fisuri verticale de adîncimi diferite însoțite de o proliferare concomitentă a condrocitelor, care își pierd stratificarea naturală regulată și suferă un proces de necroză (95). Treptat cartilajul articular devine din ce în ce mai subțire, ca rezultat al unui proces de metaplazie osoasă, completat cu acțiunea de degradare sub influența enzimelor condrolitice.

Suprafețele articulare expuse ca urmare a procesului de distrugere a învelișului cartilaginos, suferă un proces de remodelare însoțit de proliferare osoasă, care duce la alterarea proprietăților mecanice. Țesutul osos și cartilaginos (hialin și fibros) de neoformație, intens vascularizat, realizează osteofitele marginale, care au tendința să crească spre spațiul articular sau, prin transformare osoasă a inserțiilor capsulare și ligamentoase, spre marginile articulațiilor *(Fig. 61)*. Comunicările care se pot stabili între cavitatea articulară și spongioasa osului, prin soluțiile de continuitate realizate la nivelul plăcii subcondrale, explică formarea „chisturilor" osoase. În interiorul cavității articulare pot fi găsite fragmente osoase (adesea necrotice) înconjurate de țesut cartilaginos aparent normal, așa-numiții corpi reziduali *(loose bodies* sau *souris articulaires)*.

Inflamația membranei sinoviale în articulațiile artrozice se întîlnește relativ frecvent și se manifestă, de obicei, printr-o hipertrofie viloasă moderată și infiltrație celulară necaracteristică (93). Acest proces inflamator este secundar și se realizează prin acțiunea detritusurilor celulare asupra lizozomilor, printr-un mecanism de tipul „inflamației articulare bazată pe particule", descris la capitolul patogenezei poliartritei reumatoide. Articulațiile afectate pot fi

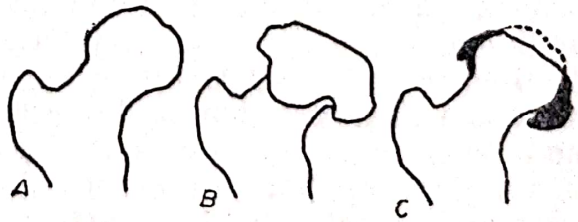


Fig. 61 Remodelarea suprafețelor osoase în artroză. A)—Cap femural normal, B)—deformare artrozică, C)—remodelare prin pierderea substanței (linia punctată) și proliferarea țesutului osos de neoformație (în negru) (după Sokoloff)

Scanned with OKEN Scanner

sediul unei hidartroze moderate. Lichidul sinovial este vîscos, cu cheag de mucină, dens şi lipsit de friabilitate la testul Ropes, număr redus de celule (sub 5.000/mmc), în majoritate mononucleare (9).

Cîteva aspecte anatomopatologice particulare, dependente de localizarea procesului artrozic, merită să fie discutate separat.

NODULII HEBERDEN

Nodulii Heberden reprezintă forme de manifestare ale osteofitozei marginale la nivelul articulaţiilor distale interfalangiene. Ei sînt rezultatul unui proces de remodelare neobişnuit, avînd în vedere că articulaţiile digitale nu suportă sarcini mecanice deosebite. Cartilajul articular apare erodat şi uneori pare hipertrofic (artefact?), iar osteofitele se realizează prin transformarea osoasă a inserţiilor tendinoase în capsulă şi periost. Apariţia nodulilor Heberden este marcată, adesea, de un proces inflamator local, de o remarcabilă intensitate, care corespunde, potrivit observaţiilor lui PETER şi colab. (81), unui grad sever de sinovită. În unele cazuri apare concomitent o proliferare chistică, mixoidă, în ţesutul fibroadipos periarticular.

COXARTROZA

Coxartroza este caracterizată, din punct de vedere anatomopatologic, printr-o severitate remarcabilă a alterărilor degenerative care, în aproximativ jumătate din cazuri, sînt secundare unor boli locale sau generale (39). Prezenţa concomitentă a modificărilor degenerative ale cartilajului şi a procesului inflamator la nivelul membranei sinoviale, pot pune probleme dificile de interpretare, chiar unui histopatolog versat. Membrana sinovială în coxartroză se caracterizează prin apariţia unor zone avasculare, cu aspect pseudocondroid, acoperite de un strat bordant eozinofil, cu aparenţă rigidă (48).

POLIARTROZA

Poliartroza (artroza hipertrofică primară generalizată) se caracterizează prin afectarea simultană a mai multor articulaţii mici, incluzînd, ca formă de manifestare, în unele cazuri, nodulii Heberden sau Bouchard. Aspectul anatomic particular interesează stadiile precoce, în care modificarea primară nu este eroziunea suprafeţei cartilajului, ci proliferarea osoasă la baza sa şi la marginile articulaţiei. Instalarea fenomenelor degenerative articulare (cu precădere la femeile de vîrstă mijlocie) este însoţită de manifestări locale cu alură inflamatoare.

BOALA DEGENERATIVĂ A COLOANEI VERTEBRALE

Procesul degenerativ localizat la nivelul coloanei vertebrale include artroza articulaţiilor mobile interapofizare şi osteofitoza corpilor vertebrali (spondiloza). Cu toate că în diferite segmente poate să domine una sau alta dintre aceste modificări, în funcţie de distribuţia sarcinilor, situaţia cea mai frecventă este a coexistenţei lor zonale, realizînd aspectul mixt al spondilartrozei.

Scanned with OKEN Scanner

Artroza articulaţiilor interapofizare este foarte asemănătoare, din punct de vedere anatomic, cu cea a artrozelor periferice. Osteofitele marginale ale corpilor vertebrali se formează la nivelul de inserţie a inelului fibros, prin acţiunea de îndepărtare a periostului faţă de corticală, realizată prin discul care bombează. Această concepţie, larg răspîndită, consideră spondiloza secundară discopatiei, cu toate că există cazuri cu osteofitoza marginală în absenţa oricăror semne de îngustare a spaţiului intervertebral, şi invers (110). În formele avansate de spondiloză, cartilajul corpilor vertebrali devine friabil, fisurat şi, pe alocuri, osificat. Forma hiperostotică a spondilozei se remarcă printr-o tendinţă a osteofitelor marginale de a se apropia, fără ca ele, de obicei, să fuzioneze.

Degenerescenţa discului intervertebral (discopatia) se soldează în cele din urmă cu protruzia şi hernierea nucleului pulpos.

• Discopatia începe la nivelul nucleului pulpos şi se continuă la inelul fibros. Masa gelatinoasă centrală a discului îşi pierde turgescenţa şi omogenitatea devenind seacă, fibroasă şi retractată prin creşterea cantităţii de colagen şi scăderea marcată a mucopolizaharidelor. Inelul fibros suferă un proces de fisurare (iniţial circulară interlamelară, apoi radiară şi translamelară), care este mai accentuată în partea posterioară. Baza histologică a acestei transformări este dezorganizarea direcţională şi scăderea diametrului fibrelor însoţită de metaplazia condrocitară a celulelor. Sistemul de soluţii de continuitate permite angajarea treptată a materialului nuclear spre periferia discului (37) *(Fig. 62).*

• Protruzia discală constă dintr-un defect al inelului fibros al discului intervertebral, fără deplasarea însemnată a părţii sale periferice. Leziunii i se descriu două grade de intensitate: fisura simplă anulară, în care o mică porţiune a inelului fibros bombează brusc şi blocajul intradiscal al lui DE SEZE, în care nucleul pulpos se angajează lent şi progresiv într-o fisură anulară fără să depăşească mult perimetrul anatomic al discului (118).

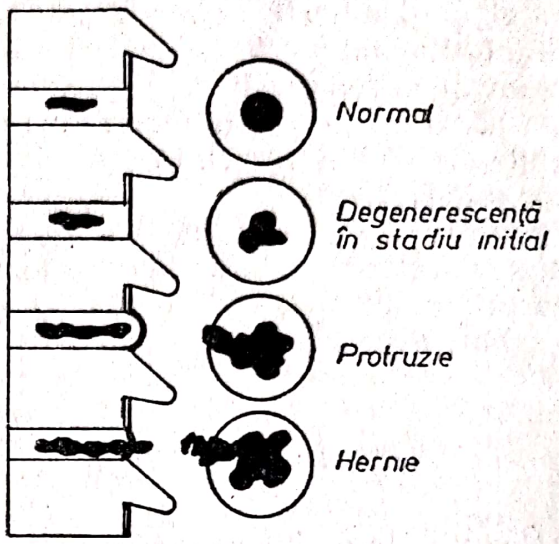


Fig. 62 **Consecinţele degenerescenţei discului intervertebral (schemă)**

• Hernia discală defineşte prolabarea nucleului pulpos prin discontinuităţile create la nivelul inelului fibros al discului intervertebral degenerat. Direcţia şi topografia extruziei depinde de distribuţia sarcinilor şi localizarea procesului degenerativ şi se face de obicei posterior (32). După raporturile cu elementele anatomice ale canalului vertebral se disting hernii centrale şi posterolaterale (ascendente şi descendente; subligamentare şi transligamentare, după situaţia faţă de ligamentul vertebral comun posterior; paramediane, radiculare şi externe, după raportul cu rădăcina nervilor rahidieni şi teaca durală). Destul de frec-

Scanned with OKEN Scanner

vent țesutul discal pătrunde în spongioasa corpilor vertebrali; țesutul osos adiacent suferind un proces de remodelare (nodulii Schmorl).

TABLOUL CLINIC

Relația care există între modificările articulare din cadrul artrozelor, apreciate clinic și radiologic, și acuzele subiective sau gradul de invaliditate, variază mult de la un bolnav la altul. Experiența clinică arată că alterări avansate și răspîndite pot evolua ani de zile aproape asimptomatic și modificări aparent puțin importante au un răsunet simptomatologic remarcabil.

Durerea în artroze are cauze multiple și este dificil de interpretat, la cazul dat, care din mecanisme intervine predominant. După MOSCOWITZ (76), durerea poate fi datorată următoarelor fenomene care apar în diferite faze ale procesului degenerativ articular: a) modificări ale periostului (îndepărtarea de os ca și consecință a proliferărilor marginale), b) comprimarea sau expunerea osului subcondral și/sau microfracturile trabeculare, c) pensarea sau iritarea vilozităților sinoviale (urmată de un grad de sinovită), d) inflamația sau întinderea capsulei articulare și a inserțiilor tendinoase, e) contractura mușchilor din vecinătate și, uneori, f) compresiuni asupra nervilor adiacenți.

Unul din caracterele comune ale durerilor articulare din artroze este apariția lor în urma imobilizării prelungite și diminuarea sau chiar dispariția lor la mișcare. Bolnavii se scoală dimineața cu dureri intense în articulațiile afectate, pentru ca starea de relativ confort să se instaleze curînd după primele mișcări (durerile „de demaraj"). În cazul articulațiilor portante, stadiile mai avansate ale bolii se manifestă prin dureri accentuate de ortostatismul prelungit și de mersul îndelungat, mai ales pe sol dur.

Atunci cînd în cursul evoluției apar retracțiile capsulare, durerile își schimbă caracterul și apar în apropierea zonei de amplitudine maximală a mișcării. Bolnavul are tendința de a evita mișcările extreme și treptat procesul evoluează spre o redoare din ce în ce mai severă.

Puseurile inflamatoare fără o cauză aparentă, sau secundare unor traumatisme, așa-numitele artroze reacționate sau „încălzite", sînt responsabile de exacerbarea bruscă a durerilor la un moment dat. Nu există nici o îndoială că la unii bolnavi, factorii psihici joacă un rol important în acutizarea și actualizarea durerilor pe un fond degenerativ articular (49).

Redoarea matinală, spasmul și astenia musculară completează tabloul clinic subiectiv al artrozelor. Redoarea matinală, cînd este prezentă, nu atinge importanța, intensitatea și durata celei din poliartrita reumatoidă.

Articulațiile artrozice, accesibile direct examenului obiectiv, se pot prezenta deformate, mai ales pe seama creșterii în volum a extremităților osoase, deși nu este exclusă îngroșarea moderată a membranei sinoviale și un grad de hidartroză persistentă. La mobilizare, durerea se accentuează (mai ales în vecinătatea amplitudinii maxime) și se pot percepe cracmente. Articulațiile artrozice se pot bloca în cursul mișcărilor prin interpoziția corpilor rezi-

Scanned with OKEN Scanner

duali intraarticulari între suprafeţele de fricţiune. Contractura şi uneori hipotrofia musculară sînt semne întîlnite relativ frecvent. Artrozele „încălzite" se manifestă prin semne celsiene locale (tumefiere, roşeaţă, căldură), uneori atît de exprimate încît sugerează un puseu de reumatism inflamator. Situaţia se întîlneşte mai ales în stadiile iniţiale ale artrozelor digitale cu noduli Heberden sau Bouchard (20, 67).

Starea generală a bolnavilor rămîne în principiu neinfluenţată, cu excepţia răsunetului psihic al unei suferinţe recurente şi cauzatoare de disconfort, care se poate exprima prin astenie şi depresiune. În perioadele de acutizare inflamatoare se citează subfebrilităţi, accelerarea moderată a VSH (de obicei sub 30 mm/oră) şi leucocitoză discretă.

SEMNE RADIOLOGICE

Stadiile iniţiale ale procesului degenerativ articular sînt lipsite de echivalentul radiologic. Se admite de regulă că atunci cînd apar manifestările radiologice, artroza se găseşte într-un stadiu relativ avansat (23).

Primele semne, dealtfel necaracteristice, deoarece se pot întîlni şi în alte tipuri de artropatie, sînt expresia subţierii cartilajului articular, care este notată de obicei ca şi îngustarea sau „pensarea" spaţiului articular. Modificările de acest fel sînt la început greu de apreciat şi necesită radiografii comparative, acordînd o importanţă deosebită incidenţei corecte a expunerii.

Modificările osoase sînt primele semne evocatoare ale procesului artrozic. Iniţial apare o mică ascuţire marginală, pentru ca în evoluţie să se realizeze aspectul caracteristic al osteofitelor, uneori cu caracter exuberant. Scleroza osului subcondral (condensarea) şi chisturile la acest nivel sînt semne de mare valoare, dar se evidenţiază tardiv. În stadiile foarte avansate, spaţiul radiologic corespunzător cartilajului articular este dispărut şi extremităţile oaselor, neregulate, deformate şi cu proliferări osteofitice masive, vin în contact. În spaţiul articular pot fi puşi în evidenţă corpii reziduali. Apariţia deformărilor în ax, datorate subluxaţiilor, este de asemenea o manifestare obişnuită a acestui stadiu al artrozelor *(Fig. 63)*.

La nivelul coloanei vertebrale, modificările degenerative iniţiale, evidenţiabile radiologic, se manifestă prin modificarea curburilor, cu condiţia ca examinarea să fie făcută în plin puseu dureros (diminuarea lordozei lombare şi cervicale, scolioză). Pe radiografii „funcţionale", flexia şi extensia segmentului interesat apar limitate.

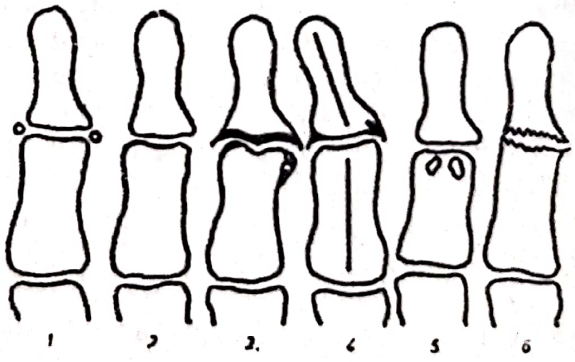


Fig. 63 Reprezentare schematică a modificărilor radiologice din artrozele digitale. 1) — Mici osteofite paraarticulare; 2) — Îngustarea liniei articulare; 3) — Scleroză subcondrală şi osteofitoză exuberantă, 4) — Deviaţia falangei distale; 5) — Chisturi epifizare; 6) — Artroză destructivă

Prima manifestare cu adevărat caracteristică este îngustarea spaţiului discal, observabilă mai ales în incidenţele laterale. Clişeele luate în flexie sau extensie indică adesea o alunecare discretă anterioară sau posterioară a vertebrei superioare asupra celei inferioare prin relaxarea fibrelor inelului discal. Modificările osoase apar de regulă odată cu accentuarea îngustării spaţiului intervertebral şi constau în noduli Schmorl şi osteofitoză marginală. Osteofitele se formează mai ales anterior şi sînt precedate de ştergerea unghiurilor anterioare sau laterale ale corpilor vertebrali supra — şi subiacenţi. Dimensiunile lor pot fi uneori remarcabile şi există posibilitatea fuzionării pentru a forma punţi osoase la marginile anterioare sau laterale ale spaţiului intervertebral. Forma extremă a acestui tip de modificare a fost descrisă ca hiperostoză anchilozantă senilă de către FORESTIER şi ROTES-QUEROL.

Alterările degenerative ale articulaţiilor interapofizare sînt greu de pus în evidenţă din cauza erorilor posibile legate de unghiul de incidenţă. Diagnosticul radiologic se bazează aici mai degrabă pe evidenţierea osteofitelor, sclerozei osului subcondral şi a subluxaţiilor, decît pe aprecierea îngustării spaţiului articular. Modificările sînt vizibile pe clişeele efectuate în incidenţe oblice, care au avantajul de a permite observarea consecinţelor lor asupra găurilor de conjugare.

În absenţa calcifierii sau osificării, materialul exteriorizat ca urmare a hernierii nucleului pulpos, nu poate fi evidenţiat direct prin tehnici radiologice clasice.

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Diagnosticul pozitiv al artrozelor în general se bazează pe interpretarea integrată a unor date clinice şi radiologice în contextul general al lipsei fenomenelor de inflamaţie şi pe lîngă o stare generală nemodificată a bolnavului. Dificultăţile în recunoaşterea bolii apar practic numai în stadiile iniţiale, cînd semnele radiologice lipsesc sau sînt puţin exprimate sau cînd condiţiile anatomice nu permit evidenţierea lor comodă. Ultimul este de obicei cazul articulaţiilor interapofizare ale coloanei vertebrale. În aceste condiţii, diagnosticul rămîne o perioadă de timp prezumat şi se bazează pe excluderea altor tipuri de atropatii.

Sfera diagnosticului diferenţial al artrozelor este extrem de cuprinzătoare. În mod teoretic ea include întreaga patologie osteo-articulară. În practică însă, clinicianul este confruntat cu două situaţii principiale: recunoaşterea corectă a stadiului inflamator pe fond artrozic (artrozele reacţionate sau „încălzite“) şi diferenţierea asocierilor morbide manifestate pe aceeaşi articulaţie sau acelaşi grup de structuri articulare.

Prezenţa unor aspecte locale de tip inflamator în cadrul artrozelor, secundare iritaţiei membranei sinoviale, nu exclude diagnosticul, dar pune ca şi primă problemă de rezolvat diferenţierea bolii degenerative faţă de un reumatism inflamator. În ciuda aparentei simplităţi, de multe ori situaţia nu poate fi soluţionată, mai ales la bolnavii în vîrstă care prezintă modificări ale stării generale şi ale unor teste nespecifice de inflamaţie, ca urmare a bolilor asociate. Examenul lichidului sinovial, în cazul

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 24

Criterii de diferenţiere între poliartroză şi poliartrită cronică

Criteriul	Poliartrita cronică	Poliartroza
Vîrsta	35—45 ani	Peste 50 ani
Raportul între sexe (B : F)	1 : 3	1 : 10
Debutul, localizarea	Articulaţiile mari sau articulaţiile mici simetric	Articulaţiile mari simetric şi articulaţiile mici asimetric
Evoluţia progresivă	++	+
Fenomene inflamatoare	Primare	Secundare (posibile)
Manifestări imunologice	++	o
Acuze subiective	Obligatorii	Facultative (artroze „mute")
Interesări viscerale	Posibile	o
Simptome generale	++	o
Sindrom biologic de inflamaţie nespecifică	++	±
Evoluţia invalidantă	++	±

în care este prezentă hidartroza, evidenţiază hipocelularitatea şi cheagul de mucină dens caracteristic revărsatelor artrozice (104). O schemă practică orientativă de diferenţiere a poliartrozei faţă de poliartrita cronică, după WAGENHAUSER (122), ar fi cea redată în *tabelul nr. 24.*

O altă categorie de bolnavi pot prezenta semne evidente de artroză, peste care se pot suprapune manifestările clinice ale unui reumatism inflamator, de obicei poliartrita reumatoidă. Pe de altă parte, un număr de artropatii de cauze diferite, cum ar fi artrita psoriazică, guta sau condrocalcinoza articulară pot crea condiţiile pentru dezvoltarea secundară a unui proces degenerativ. În lipsa unor informaţii de ordin evolutiv, se poate cu greu întrevedea succesiunea de fenomene care a dus la starea actuală a articulaţiilor, mai ales dacă rămîn dubii cu privire la ponderea pe care o au cele două boli în realizarea tabloului clinic.

TRATAMENT

Deşi natura şi caracterul degenerativ al procesului progresiv al alterărilor structurale sînt în măsură să determine scepticismul în legătură cu rezultatele terapeutice, cele mai multe cazuri de artroză răspund favorabil la un tratament corect aplicat. De fapt, tratamentul modern al artrozelor are un serios suport ştiinţific, dependent nu numai de înţelegerea mecanismelor locale care determină modificările cartilajului articu-

lar, ci și de aprecierea intervenției altor factori ca modul de viață al bolnavului, mediul și starea de sănătate a organismului în general (4). Tratînd un artrozic, este foarte important ca el să fie ajutat să înțeleagă că suferă de o boală cronică, dar care nu implică în mod necesar evoluția spre invaliditate permanentă. Prea adesea pacienții se consideră în situația de a nu-și putea utiliza articulațiile afectate, adoptînd o atitudine de resemnare (nu rareori încurajată involuntar de medic), nejustificată de fapte și dăunătoare sănătății fizice și psihice.

Din punct de vedere terapeutic se pot distinge două stadii de evoluție ale procesului artrozic: a) stadiul cronic, lent, progresiv, relativ asimptomatic, de deteriorare a cartilajului articular (stadiul neinflamator), și b) stadiul acut, caracterizat prin apariția reacției dureroase, de obicei cu substrat inflamator, la nivelul articulației și a structurilor periarticulare (56). Tratamentul trebuie să țină seama de această realitate. Se poate vorbi ca atare de un tratament al fazei acute a bolii și de un tratament de fond.

TRATAMENTUL FAZEI ACUTE A ARTROZELOR

Obiectivul în această fază este reducerea puseului dureros și inflamator. Mijloacele utilizate sînt: repausul, căldura locală, medicamentele antiinflamatoare, antialgice și decontracturantele.

Repausul

În stadiul acut, uneori extrem de dureros, repausul are o importanță capitală. Suprasolicitarea unei articulații dureroase și inflamate duce aproape obligatoriu la intensificarea fenomenelor locale și accentuarea deteriorării sale. Imobilizarea articulațiilor afectate, aflate în această situație, asupra căreia medicul trebuie să insiste cu fermitate, este în contradicție cu părerea, din păcate larg răspîndită, după care redoarea și tumefierea sînt accentuate de repaus.

Pacientul va fi reținut la pat în cazul afectării articulațiilor portante, în timp ce pentru stadiul acut al artrozelor membrelor superioare este suficientă de obicei recomandarea privind reducerea activității motoare voluntare. Corsetul ortopedic ușor este recomandat în cazul interesării coloanei vertebrale, atunci cînd repausul este impracticabil. Pentru a preveni instalarea unei hipotrofii musculare, mai ales în cazurile în care este necesar un repaus mai îndelungat, bolnavul va fi sfătuit să facă exerciții statice blînde (cu articulația imobilizată).

Căldura

Căldura locală poate contribui la ameliorarea durerilor și este indicată numai în cazul în care bolnavul o suportă. Metoda cea mai bună și mai comodă pare să fie aplicarea unei perne electrice.

Medicația antiinflamatoare, antialgică

Ca și principiu, administrarea „antireumaticelor“ cu aceste efecte conjugate trebuie înțeleasă ca avînd în această fază valoarea unui tratament patogenetic, nu numai strict simptomatic. Din acest motiv, tratamentul trebuie să acopere o perioadă determinată de timp și să nu fie unul ocazional, orientat în aplicare exclusiv pe baza simptomului

Scanned with OKEN Scanner

subiectiv dominant, durerea. Există temeri că administrarea timp îndelungat a medicamentelor antiinflamatoare în artroze ar putea fi dăunătoare, prin acțiunea de inhibiție asupra sintezei glicozaminoglicanilor la nivelul cartilajului (73).

Din experiența clinică rezultă că trei preparate, utilizate în funcție de condiția individuală a bolnavului; acidul acetilsalicilic (6—8 g/24 h), fenilbutanoza (300—600 mg/24 h) și indometacina (75—100 mg/24 h), sînt suficiente pentru a rezolva problemele terapeutice ale suferinzilor de artroză în faza acută (10). Dificultățile legate de toleranța individuală, bolile concomitente și mai ales necesitatea unui tratament ceva mai îndelungat, ridică uneori probleme în practică. În astfel de situații se poate recurge la preparatele tamponate de aspirină, ibuprofen (*Brufen*, Boots Co.), sau acidul mefenamic (11).

Antialgicele, lipsite de activitate antiinflamatoare majoră, se utilizează, de asemenea, pentru calmarea durerilor din artroze: aminofenazonă 1—2 g/24 h, paracetamol 1,5—2 g/24 h, glafenină 0,6—2 g/24 h, floctafenină, 0,2—0,6 g/24 h etc. (117).

Miorelaxantele

În faza acută a artrozelor, în special cînd este interesată coloana vertebrală, una dintre cele mai frecvente cauze de disconfort este contractura musculară. Ca atare, administrarea miorelaxantelor are o indicație de principiu (99).

Clorzoxazona este frecvent utilizată în practică la doze de 750—1500 mg/24 h, datorită acțiunii sale decontracturante prin efect de blocaj polisinaptic. Relativ recent au fost introduși derivații oxazolidinei, cum ar fi mefenoxalonul (*Dorsilon, Dorsiflex*, Médial), cu rezultate foarte bune (38). Rezultate asemănătoare se obțin și cu ajutorul diazepamului, care este indicat în spasmele musculare care însoțesc artrozele datorită acțiunii sale combinate miorelaxantă, anxiolitică și ușor hipnotică. Doza este de 5—15 mg/24 h.

Corticoterapia

Corticoterapia, pe cale generală, nu se aplică în artroze, nici măcar în cazul localizărilor coxofemurale unde a fost recomandată pînă nu demult. Administrarea intraarticulară a corticoizilor (5—10 mg pentru articulațiile mici și 25—40 mg pentru cele mari) mai este utilizată, dar nu ca o metodă de rutină, din cauza posibilității de a accelera în unele cazuri procesul degenerativ articular și de a expune articulația la infecție prin nerespectarea asepsiei riguroase. Studiile experimentale au arătat, totuși că administrarea intraarticulară a cortizonicelor crește concentrația acidului hialuronic și normalizează vîscozitatea lichidului sinovial (105). Indicația de principiu rămîne puseul sever de sinovită posttraumatică pe fond artrozic. Asocierea cu anestezice locale își găsește aplicarea în infiltrații locale în special în cazul omartrozei și gonartrozei (101).

TRATAMENTUL DE FOND A ARTROZELOR

Tratamentul de fond al bolii artrozice are cel puțin două obiective: a) oprirea procesului de degenerare al cartilajului articular și chiar încercarea de stimulare a regenerării sale, și b) prevenirea instalării deteriorărilor articulare grave, invalidante, ca și corectarea acelora care deja au

Scanned with OKEN Scanner

apărut. Prin complexitatea intenţiilor sale şi diversitatea metodelor, acest tratament nu poate rămîne opera unui singur specialist şi necesită colaborarea strînsă a medicului internist, bolneo-fizioterapeut şi chiar a chirurgului-ortoped.

Tratamentul igieno-dietetic

Tratamentul igieno-dietetic urmăreşte, în primul rînd, restabilirea echilibrului ponderal, mai ales atunci cînd se poate face o legătură între suprapondere şi localizarea predominantă a bolii la nivelul articulaţiilor portante (coloana lombară şi membrele inferioare). Se recomandă bolnavilor un regim dietetic echilibrat, bogat în proteine, vitamine şi săruri minerale.

Activitatea motoare a bolnavilor aflaţi în afara perioadelor de acutizare nu este în general limitată. Se vor evita totuşi atitudinile posturale defectuoase (ortostatismul prelungit şi poziţia şezîndă incorectă), trepidaţiile şi micile traumatisme articulare (profesionale) (86). Practicarea unor meserii adecvate, sporturile uşoare şi gimnastica medicală realizează un dublu avantaj: consumul de energie în raport cu aportul caloric şi tonifierea grupelor musculare, atît de necesară pentru asigurarea repartizării adecvate a sarcinilor pe întreg ansamblul aparatului locomotor.

Tratamentul medicamentos cu intenţie patogenetică

Un asemenea tratament, în boala artrozică, este încă discutabil. Preparatele pe bază de sulf sau iod *(Iozinol, Odinart, Soiodin;* I.M.B.), în ciuda unei tradiţii, nu şi-au dovedit eficacitatea în cercetări riguroase. Hormonii (estrogenii sau tiroxina) se utilizează încă, fără ca acţiunea lor antiartrozică să justifice expunerea bolnavilor la riscul deliberat al efectelor secundare nedorite. Terapia tisulară influenţează probabil starea generală a bolnavilor, însă valoarea ei ca metodă de tratament patogenetic este nulă.

Numeroase lucrări atrag atenţia asupra extractelor de cartilaj şi măduvă osoasă (7, 18). Cercetările clinice multicentrice (121) susţin superioritatea acestora în comparaţie cu *placebo*-ul şi indică rezultate favorabile între 60—70% din cazurile de gonartroze, coxartroze şi artroze digitale. Pe de altă parte, fapte de observaţie clinică şi experimentală indică posibilitatea ca substanţele extrase din cartilajul şi măduva osoasă a animalelor tinere să influenţeze favorabil metabolismul proteinelor şi polizaharidelor din cartilajul uman, aflat în suferinţă degenerativă. Dozele terapeutice (*Rumalon, Arumalon,* Robapharm) sînt de 1 ml la 2 zile, timp de 1—6 luni, pe cale intramusculară. Se recomandă testarea prealabilă a sensibilităţii faţă de aceste preparate, din cauza reacţiilor alergice pe care le pot produce.

Sărurile unor zaharuri aminate, cum ar fi glucozamina, sînt creditate cu stimularea sintezei mucopolizaharidelor acide din ţesutul cartilaginos şi o acţiune combinată de creşterea absorbţiei digestive a fosfatului de calciu. După EICHLER şi NÖH (29), cu ajutorul lor se obţin rezultate bune în 80% din cazurile de artroze, proporţie care rămîne mare (50%) şi în artrozele foarte avansate. Tratamentul peroral sau în injecţii săptămînale are ca indicaţie majoră artroza însoţită de modificări osteoporotice. Cercetări experimen-

Scanned with OKEN Scanner

tale recente au indicat influenţa pozitivă a difosfatului de uridină (28) şi sulfoadenosilmetioninei (84) asupra metabolismului cartilajului articular.

În ultima vreme şi-a făcut loc încercarea de a influenţa modificările articulare prin administrarea generală sau locală de inhibitori ai enzimelor proteolitice *(Trasylol)* (33, 119), catalaze *(Equilase,* Lab. Sargent) (15, 91) sau lubrefianţi artificiali ca dimetilpolisiloxanul (87), cu scopul de a preveni deteriorările de imobilizare.

Poliesterii sulfurici ai mucopolizaharidelor (glucozaminoglican-polisulfaţii) s-au dovedit capabili să prevină atrofia progresivă a cartilajului articular în artroza experimentală a genunchiului la cîine (120). Pe de altă parte, ENISLIDIS (30) a stabilit, prin studii autoradiografice şi scintimetrice, că aceste substanţe se concentrează electiv în cartilaj, unde au o remanenţă de aproximativ 12 zile, intervenind în metabolismul tisular prin interferenţă cu activitatea enzimatică. Preparatele comerciale (*Eleparon, Arteparon,* Luitpold Werk) se utilizează intraarticular în doze de 50 mg, pentru articulaţiile mari, şi 25 mg pentru cele mici, administrate la intervale de 2—3 zile. (58) În cazul coxartrozei, dozele utile sînt de 250 mg pe doză *(Arteparon-forte),* într-o schemă adaptată cazului, de obicei la 1, 2, 4, 6, 8 şi 12 săptămîni interval (31). Pe un grup de 106 bolnavi cu artroze, trataţi timp de 1 an, FRANK (36) a obţinut 53% rezultate bune, care s-au dovedit a fi şi durabile în 79% din cazuri. Aceste substanţe, a căror aplicare este justificată de rezultatele studiilor histologice şi histochimice recente, se pot administra şi în infiltraţii capsulare.

Tratamentul balneofizical

Terapia fizicală este un adjuvant preţios în ameliorarea stării locale şi generale a bolnavilor artrozici (5, 36). Scopurile, mijloacele şi modul de acţiune al tratamentului, sînt redate în *tabelul nr. 25.*

MIJLOACE AUXILIARE ÎN TRATAMENTUL ARTROZELOR

Tratamentul individualizat al artrozelor implică un număr de mijloace ajutătoare, aplicate în funcţie de caz şi etapa evolutivă. În această categorie de intervenţii se utilizează:

- Măsuri de ordin general: corectarea tulburărilor metabolice (diabet, obezitate, hiperuricemie), tratamentul bolilor asociate, reechilibrarea minerală (calciu, vitamina D2, anabolizante), ameliorarea troficităţii generale (*Gerovital, Aslavital,* I.M.B.) etc. (114).
- Corectarea ortopedică a tulburărilor de statică ale coloanei vertebrale (lombostat, corset ortopedic) sau ale membrelor inferioare (susţinătoare plantare, încălţăminte ortopedică) şi protejarea articulaţiilor faţă de microtraumatisme profesionale (manşete ortopedice) etc. (52).
- Intervenţii chirurgicale cu scop preventiv sau reparativ: osteotomii de varizare sau valgizare (tip Powels), artrodeză, artroplastie cu protezare parţială (tip Mc Intosh, tip Smith-Petersen) sau totală (tip Charnley sau Mc Kee-Farrar), miotomie (Voss) etc.
- Măsuri complexe de recuperare funcţională, readaptare profesională şi inserţie socială (21, 111).

*

Tabelul nr. 25

Metode de tratament balneofizical în artroze

Metoda	Modul de acţiune	Scopul tratamentului
Termoterapia (aplicaţii de nămol sau parafină, diatermie, infraroşii, băi calde generalizate)	Ameliorarea circulaţiei, antiflogistic, analgezic şi decontracturant	a) Eliminarea factorilor de iritaţie a membranei sinoviale şi stimularea secreţiei lichidului sinovial b) Îndepărtarea spasmului muscular şi a miogelozelor
Kinetoterapia (exerciţii active şi pasive, exerciţii active contra rezistenţă)	Îmbunătăţirea funcţiei musculare, tonifierea inserţiilor, ameliorarea nutriţiei cartilajului	a) Vezi 1 b b) Înlăturarea entesopatiei c) Normalizarea mecanicii articulare
Masajul	Tonifierea musculară şi ameliorarea circulaţiei în ţesuturile periarticulare	a) Vezi 1 b b) Vezi 2 c
Balneoterapia precoce şi raţională în cadrul unui tratament combinat (Mangalia, Felix, Bazna, Herculane etc.)	Influenţarea „reactivităţii" structurilor articulare	Atingerea stadiului de „compensare" al bolii artrozice sau ca tratament de interval

PARTICULARITĂŢILE CLINICO-RADIOLOGICE ŞI TERAPEUTICE ALE ARTROZELOR ÎN FUNCŢIE DE LOCALIZARE

6.1. COXARTROZA

Artroza articulaţiei coxofemurale este o suferinţă frecventă a persoanelor trecute de vîrsta medie (20% din cei peste 55 de ani după KELLGREN) (39). La aproape jumătate din cazuri, cauza bolii nu poate fi evidenţiată (coxartroze „primitive"), dar procesul degenerativ poate fi secundar unor suferinţe locale, de obicei de natură mecanică.

FACTORI CAUZATORI

Coxartroza „primitivă" survine cu o frecvenţă maximă între 40 şi 80 de ani, cu o uşoară predominanţă a sexului feminin. Obezitatea şi insuficienţa veno-limfatică pe teren varicos au fost incriminate ca factori favorizanţi, pe baza asocierii lor frec-

vente la tabloul clinic. Cam un sfert din bolnavi prezintă artroză a uneia sau mai multor alte articulaţii (63).

Aproximativ 40% din coxartrozele secundare apar la bolnavi cu malformaţii congenitale subluxante ale şoldului. Printre alte cazuri se citează: traumatismele (contuzii, fractura colului femural, luxaţiile coxofemurale), protruzia acetabulară, osteocondrita disecantă, boala lui Paget, disgenezia epifazară din mixedemul infantil etc.

TABLOUL CLINIC

Simptomul subiectiv care domină tabloul clinic al coxartrozei este durerea. Ea este diferit localizată (trohanterian, fesier, inghinal) şi iradiază de obicei în coapsă, fiind adesea confundată, la un examen superficial, cu nevralgia sciatică, crurală sau obturatoare. În mod excepţional, coxartroza se poate manifesta numai cu dureri la distanţă, percepute de bolnav la nivelul genunchiului (gonalgia) sau regiunea iliacă. Ritmul de apariţie al durerii este de tip „mecanic": se agravează în mers şi se calmează la repaus, totuşi unii bolnavi suferă în cursul nopţii, nu numai la mişcări, ci chiar în poziţie imobilă. Primul motiv de prezentare la consultaţie poate fi limitarea mişcărilor, evidenţiabilă prin „semnul pantofului": bolnavul este incapabil să plaseze călcîiul pe genunchiul opus în poziţie şezînd, cînd încearcă să-şi încheie încălţămintea.

La examenul obiectiv se pune în evidenţă dificultatea în mers, care apare la început la încercările de a face paşi mari (din cauza pierderii capacităţii de hiperextensie a coapsei) pentru ca ulterior, după cîţiva ani de evoluţie, şchiopătarea să devină evidentă. În poziţia culcată, bolnavul preferă atitudinea de flexie şi rotaţie externă, care, în stadiile avansate, se poate fixa. Limitarea mişcărilor din articulaţie coxofemurală poate fi evidenţiată cu uşurinţă, utilizînd metoda mobilizării pasive combinată cu goniometria, dar interpretarea trebuie făcută cu prudenţă pentru a exclude şi alte eventualităţi: coxitele, periartrita coxofemurală, fracturile „de oboseală" etc. (64). Coxometria este o metodă indispensabilă pentru a evidenţia modificările minime ale articulaţiei.

SEMNE RADIOLOGICE

Examenul radiologic în incidenţă convenabilă (aşa-numitul *faux profile)* evidenţiază cele 4 semne cardinale ale coxartrozei: a) pensarea interliniei articulare (superioară, superoexternă, axială, internă sau globală), b) osteofitoza la nivelul fosetei ligamentului rotund, joncţiunii cervicocapitale sau bordurii cotiloide, c) condensarea (osteoscleroza), localizată de o parte şi de alta a spaţiului articular, şi d) geodele (17) *(Fig. 64).* Dintre acestea osteofitoza este precoce şi patognomonică pentru coxartroză.

EVOLUŢIE

Evoluţia bolii este diferită de la un caz la altul. De obicei durerile şi redoarea articulară au o evoluţie progresivă, compatibilă timp de 5—10 ani cu o activitate motoare limitată (chiar şi în formele bilaterale evoluate, bolnavii pot face cîteva sute de

Scanned with OKEN Scanner

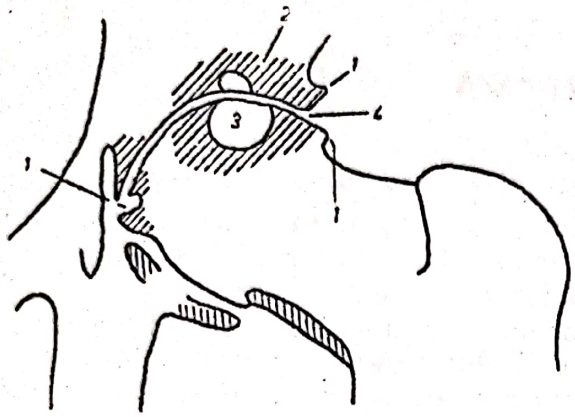


Fig. 64 Reprezentare schematică a semnelor radiologice din coxartroză. 1)—Osteofitoză; 2)—Condensări osoase; 3)—Chisturi; 4)—Îngustarea spațiului articular (după Ryekewaert)

pași cu ajutorul a două bastoane). Atitudinile vicioase ale coapsei (flexie cu rotație externă) agravează limitarea funcțională a bolnavilor, augmentînd durerea și contractura musculară într-un mecanism de cerc vicios.

La tineri se citează frecvent forme evolutive lente, probabil pe seama unei rezistențe deosebite a cartilajului în fața procesului destructiv. Dimpotrivă, la vîrstnici obezi pot apare așa-numitele coxartroze destructive rapide sau „uzante", cu o evoluție de cîțiva ani, adesea însoțite de fenomene clinice și biologice de inflamație. Explicația acestei modalități evolutive ține de „fragilitatea" senilă a cartilajului și poate de osteoporoza asociată, care nu permite osului denudat să reziste presiunilor, și, într-o oarecare măsură, de condiții mecanice particulare: gradul de activitate al pacientului și starea articulației contralaterale (74).

TRATAMENT

Aspectele particulare ale tratamentului în coxartroză privesc mai ales măsurile igienice și chirurgicale. Bolnavii vor fi sfătuiți să revină la greutatea ideală, se va evita mersul îndelungat și ortostatismul prelungit. Pentru deplasări mai lungi, mersul trebuie ajutat cu un baston. Se recomandă, de asemenea, adoptarea poziției în decubit ventral pe un plan dur timp de o jumătate de oră zilnic, cu scopul de a conserva o bună extensie a coapselor, și, pentru fortificarea musculaturii, dacă este posibil, intercalarea plimbărilor cu bicicleta. O atenție deosebită trebuie acordată corectării diferențelor de lungime a membrelor inferioare prin încălțăminte ortopedică (65).

Rezultate bune în tratamentul coxartrozei se obțin cu ajutorul metodelor complementare, cum ar fi reeducarea musculo-articulară progresiv dozată, sub antialgice sau corticoterapie intraarticulară sau, prin utilizarea curelor termale combinate cu reeducarea în piscină. Recent REJHOLEC și KRALOVA (89) comunică rezultate foarte bune cu ajutorul extraselor de cartilaj și măduvă osoasă. Roentgenterapia antialgică și antiinflamatoare are indicații limitate și rezultate îndoielnice.

Metodele chirurgicale sînt rezervate cazurilor avansate. Artrodoza permite realizarea unei articulații blocate și nedureroase. Osteotomia (metoda Mc Murray sau Pauwels) poate fi urmată de păstrarea funcției, cu condiția unei acțiuni susținute și prelungite de reeducare. Operația ideală ar fi protezarea totală, care deocamdată ridică probleme de cost, toleranță și durabilitate a materialului utilizat. Capsulotomia sau secționarea mușchilor periarticulari (operația Voss), reprezintă intervenții paliative (35).

Scanned with OKEN Scanner

6.2. GONARTROZA

Gonartroza este una din cauzele frecvente de limitare a activităţii motoare, întîlnită mai ales la femei de vîrstă mijlocie, la care modificările datorate unui proces degenerativ articular aparent primitiv sînt agravate de obezitate şi menopauză. Dintre cauzele mai frecvent citate în legătură cu gonartroza secundară fac parte: traumatismele articulare însoţite sau nu de leziuni ale meniscurilor şi/sau hidartroză (mai ales cînd au survenit la vîrstă tînără), suprasolicitările profesionale şi tulburările de statică cum ar fi *genu valgum* sau *genu varum*.

TABLOUL CLINIC

Durerea survine la mers, adesea la începutul mersului, imediat ce bolnavul se ridică după o şedere îndelungată şi este localizată la nivelul genunchilor, iradiind spre coapse şi gambe. După cîţiva paşi, durerea scade în intensitate, fenomen care se manifestă deosebit de evident dimineaţa. În unele cazuri, durerile sînt de intensitate mare, fulgurante, tulburînd somnul, şi corespund, de obicei, unui puseu inflamator posttraumatic (101).

La examenul obiectiv, articulaţia este de cele mai multe ori de volum normal, deşi, în unele cazuri, se poate evidenţia ocazional un grad moderat de hidartroză prin semnul şocului rotulian. La palpare, se pot evidenţia punctele dureroase situate în spaţiul popliteu sau la nivelul inserţiei tendoanelor „labei de gîscă". Mişcările pasive ale genunchiului produc cracmente, percepute de către bolnav sau examinator. Mobilizarea rotulei asupra trohleei femurului determină o durere şi crepitaţie, care sugerează ideea unei neregularităţi a suprafeţelor femurorotuliene (semnul „rindelei") (17). Mobilitatea gambei este aproape în întregime conservată, dar flexia extremă produce de obicei durere.

Ca formă clinică particulară se citează lipartroza Weissenbach-Françon, în care este prezentă depunerea de adipozitate în jurul genunchiului, (lipartroză).

SEMNE RADIOLOGICE

Semnele radiologice iniţiale sînt: îngustarea discretă şi eventual neregulată a spaţiului articular (în special al celui femurorotulian prins într-o incidenţă convenabilă), boselări ale crestelor tibiale sau mici osteofite la baza rotulei şi marginile platourilor tibiale. În stadiile avansate sînt reunite semnele radiologice ale artrozelor în general: îngustarea marcată a spaţiului articular (în special a zonei femurotibiale interne), osteofitoza marginală (uneori exuberantă), condensările osoase subcondrale (vizibile mai ales în platourile tibiale) şi geodele (96).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Mijloacele terapeutice utilizate sînt cele ale artrozelor în general.

În cazul particular al gonartrozei, dată fiind intensitatea durerilor, curele cu antialgice vor fi indicate cu intermitenţă. CHABOT (17) semnalează rezultate excelente (pînă la 90% din cazuri) în urma administrării judicioase a corticoizilor pe cale intraarticulară. Radioterapia antialgică este urmată de regulă de un efect pasager şi puţin evident.

Tehnicile chirurgicale, din ce în ce mai perfecţionate, completează tratamentul medical fiind indicate în cazuri bine selecţionate. Sinovectomia chirurgicală sau radioizotopică poate veni în discuţie în cazul repetării puseurilor inflamatoare secundare şi în cazul hidartrozelor cronice pe fond degenerativ (75).

6.3. OMARTROZA

FACTORI CAUZATORI

Omartroza se prezintă de obicei ca şi o suferinţă articulară aparent primitivă. Formele secundare sînd consecinţa traumatismelor repetate suferite în cadrul activităţii profesionale (munci fizice grele, muncitori la utilaje pneumatice vibratoare) sau sportive, a malformaţiilor congenitale ale capului umeral sau a necrozelor de origine ischemică (osteocondrita disecantă, boala de cheson etc.).

TABLOUL CLINIC

Durerea se localizează de obicei în regiunea superioară a umărului şi iradiază spre gît şi faţa anterioară a braţului. Uneori este percepută de bolnav exclusiv în zonele caracteristice de iradiere. Punctele dureroase nu au o topografie precisă şi ca atare sensibilitatea obiectivă nu are valoare diagnostică deosebită. Mult mai evocatoare este evidenţierea durerii la mişcările active sau pasive care urmăresc solicitarea unor muşchi, tendoane sau zone ale capsulei. În evoluţie, redoarea articulară şi hipotrofia musculară se instalează repede la un bolnav care nu-şi utilizează articulaţia din cauza durerilor.

SEMNE RADIOLOGICE

În practică, omartroza este de obicei diagnosticată pe baza examenului radiologic. Semnul precoce este considerat apariţia osteofitozei, localizată la polul inferior al cavităţii glenoide şi capul umeral. În stadiile mai tardive se asociază şi îngustarea spaţiului glenoumeral.

Scanned with OKEN Scanner

6.4. ARTROZA COTULUI

FACTORI CAUZATORI

În cele mai multe cazuri, artroza articulației cotului este consecința unor factori profesionali de natură traumatică (munci fizice grele, mînuirea ciocanului pneumatic). Traumatismele unice violente însoțite de fracturi intraarticulare pot fi de asemenea incriminate, chiar dacă, între momentul traumatic și instalarea artrozei, s-au scurs mai mulți ani. Artroza zisă „primară" se manifestă mai rar la acest nivel.

TABLOUL CLINIC

Durerea la nivelul cotului este simptomul principal. Ea apare de obicei în repaus și se accentuează în cursul activităților manuale. Limitarea mișcărilor este de obicei puțin importantă și tardivă fixînd, în cazurile limită, antebrațul într-o poziție vicioasă de semiflexie și pronație, care face activitatea în general și chiar alimentația dificilă. Uneori osteofitele marginale produc compresiunea nervului cubital urmată de pareză sau paralizie. Articulația se care se poate prezenta cu un aspect discret inflamator, de obicei prin apariția corpilor reziduali, care blochează mișcările și produc inflamația membranei sinoviale.

SEMNE RADIOLOGICE

La examenul radiologic se evidențiază îngustarea spațiului articular, apariția osteofitelor la nivelul marginilor radiale și cubitale ale articulațiilor, calcifierea ligamentelor laterale și a inserțiilor tendinoase și, destul de frecvent, mici noduli osteocartilaginoși intraarticulari (corpii reziduali).

TRATAMENT

Tratamentul se suprapune celui al artrozelor în general, dar în cazul artrozei cotului există puține șanse de succes, dacă nu se iau concomitent măsuri de evitare a microtraumatismelor profesionale. Intervenția chirurgicală decompresivă este indicată în cazul lezării nervului cubital.

6.5. „MÎNA ARTROZICĂ"

Localizarea procesului degenerativ la nivelul articulațiilor mici ale mîinii realizează un tablou clinic complex, așa-numita „mînă artrozică" (17), care poate pune uneori în practică probleme dificile de diagnostic, în special față de localizarea poliartritei reumatoide la acest nivel.

Scanned with OKEN Scanner

TABLOUL CLINIC, RADIOLOGIC ŞI DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Subiectiv, bolnavii se plîng de dureri moderate, redoare matinală (de obicei de scurtă durată) şi limitarea discretă a mişcărilor, care nu influenţează în mod deosebit forţa de prehensiune sau abilitatea. Instalarea nodulilor Heberden, forma clinică de manifestare a artrozei distale interfalangiene, întîlnită mai ales la femei (30% din femeile peste 60 de ani), este însoţită de dureri, parestezii şi fenomene locale cu alură inflamatoare (67).

Nodozităţile se localizează în partea laterală a articulaţiilor lăsînd între ele o uşoară depresiune. Consistenţa lor este dură, osoasă. Axul falangei terminale tinde să fie deviat, iar falangeta să găsească de obicei în semiflexie *(Fig. 56)*. Nodulii Heberden apar simetric şi succesiv, începînd cu indexul şi terminînd cu degetul al V-lea, policele este de obicei respectat. Localizarea unor noduli similari de o parte şi de alta a feţei dorsale a articulaţiilor proximale interfalangiene ale mîinii (nodulii Bouchard) este frecvent asociată (20).

Fig. 65 Noduli Heberden [illegible]

Alte localizări ale procesului degenerativ, la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene şi trapezometacarpiană (rizartroza policelui), completează tabloul „mîinii artrozice" (25).

Deformările realizate de artroza localizată la nivelul articulaţiilor mici ale mîinii şi frecvenţa puseurilor inflamatoare la acest nivel fac dificilă diferenţierea faţă de poliartrita reumatoidă. În afara lipsei fenomenelor generale de inflamaţie şi aspectul caracteristic, la un examen atent, pentru artroză pledează păstrarea timp îndelungat a unei bune capacităţi funcţionale sau, după cum afirmă HEALEY (50), „acuza principală a acestor bolnavi este una de ordin cosmetic şi este reală . . ., dar din păcate de neevitat".

Semnele radiologice întîlnite mai frecvent sînt: a) apariţia unor mici osteofite paraarticulare, b) îngustarea liniei articulare, c) scleroza subcondrală, d) deviaţia falangei distale, e) chisturi osoase şi, mai rar, distrugerea articulaţiei *(Fig. 63)*.

TRATAMENT

Nici un tratament nu pare să poată împiedica extinderea artrozelor digitale şi cu siguranţă nu face să dispară nodozităţile constituite. Bolnavele vor trebui totuşi convinse că procesul este localizat şi că, în absenţa coincidenţelor fortuite, el nu va interesa alte articulaţii. Fenomenele dureroase de la început ar putea beneficia de un tratament cu estrogeni, vasodilatatoare sau ganglioplegice. În rest, mijloacele terapeutice utile sînt antialgice, infiltraţiile locale cu hidrocortizon, radioterapia antiinflamatoare, undele scurte etc.

Scanned with OKEN Scanner

6.6. POLIARTROZA

Poliartroza (boala artrozică, artroza primară generalizată) este definită ca şi suferinţa degenerativă plurilocalizată (la nivelul mai multor articulaţii periferice şi ale coloanei vertebrale), care are la bază o alterare primitivă a cartilajului articular. Survine mai ales la femei (raportul între sexe 10—12/1), în jurul vîrstei de 50 de ani (122), şi are o agregare familială uneori remarcabilă.

Din punct de vedere clinic se manifestă ca o suferinţă de obicei simetrică, cu tendinţă la interesarea articulaţiilor mici ale membrelor (nodulii Heberden fac adesea parte din tabloul manifestărilor) evoluînd în puseuri dureroase şi inflamatoare condiţionate de factori externi (traumatisme, eforturi, infecţii, variaţii meteorologice) şi interni (tulburări metabolice sau hormonale). Primele manifestări dureroase apar la nivelul coloanei lombare şi genunchilor (92).

Tratamentul vizează corectarea tulburărilor generale asociate, şi medicaţia antiinflamatoare este deosebit de utilă în perioadele de acutizare. După majoritatea autorilor extractele de cartilaj şi măduvă osoasă şi-ar găsi justificarea mai ales în această formă de artroză.

6.7. CERVICARTROZA

Localizarea procesului degenerativ la nivelul coloanei vertebrale cervicale realizează o formă clinică de artroză cu particularităţi zonale şi manifestări clinice polimorfe, datorate interesării în grade variate a discurilor intervertebrale, articulaţiilor posterioare şi aparatului musculo-ligamentar al gîtului. Relaţia care există între manifestările clinice şi semnele radiologice nu este direct proporţională; se pot observa curent artroze cervicale severe fără nici un simptom, şi invers (62).

ANATOMIE PATOLOGICĂ ŞI FIZIOPATOLOGIE

Discartroza cervicală (tradusă prin diminuarea înălţimii discurilor, scleroza platourilor vertebrale şi osteofitoză) are caractere particulare datorate unor condiţii anatomice locale, legate, în primul rînd, de prezenţa uncusului. Uncusul este un rebord situat de fiecare parte a platoului vertebral superior şi se articulează cu o faţetă a corpului vertebral supraiacent. Materia discală tinde să pătrundă prin spaţiul uncovertebral,

Scanned with OKEN Scanner

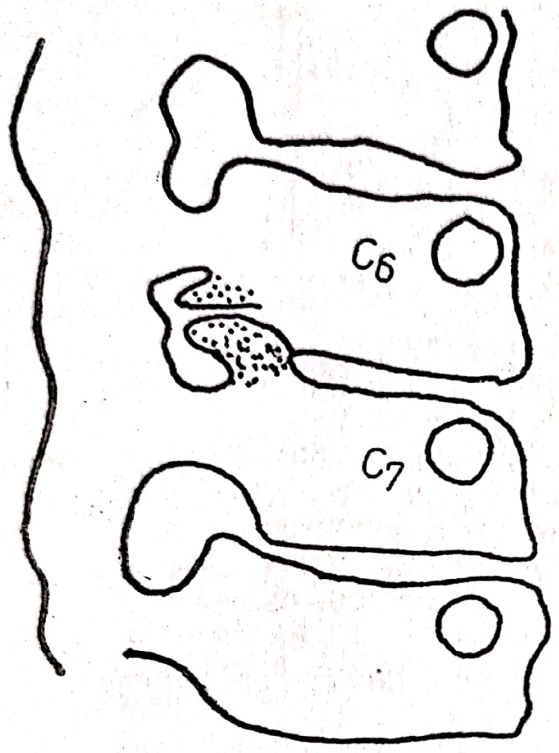


Fig. 66 Noduli discoosteofitici în gaura de conjugare C_6 — C_7 (schemă)

producînd o remodelare (alungire şi incurbare laterală) a uncusului, realizînd nodulul discoosteofitic, care invadează gaura de conjugare. *(Fig. 66).* Sînt create în acest fel condiţiile pentru comprimarea rădăcinilor nervoase şi a arterei vertebrale, în timp ce hernia nucleului se poate solda cu leziuni medulare.

Rolul articulaţiilor interapofizare posterioare în realizarea tabloului morbid este de asemenea important. Capsula lor este bogat inervată de filete care provin din rădăcina posterioară a nervilor rahidieni şi poate fi sediul unor rupturi, mai ales la mişcările de mare amplitudine. Interesarea structurilor musculo-ligamentare în procesul patologic este mai puţin cunoscută pe plan anatomopatologic, ca dealtfel şi mecanismul cervicalgiilor.

Repartizarea acestor modificări, la nivelul segmentului cervical al coloanei vertebrale este inegală: artroza interapofizară interesează partea superioară (C_2—C_5), în timp ce discartroza are un sediu de elecţie mai coborît (C_5—D_1) (47).

TABLOU CLINIC ŞI FORME CLINICE

Simptomul principal al artrozei cervicale este durerea (cervicalgia), care se instalează brusc (în cazul protruziei sau herniei discale) sau insidios, progresiv. Durerile sînt localizate în ceafă şi iradiază diferit, în funcţie de sediul procesului patologic: spre regiunea occipitală, vertex, regiunea orbitală (cefalee „în cască"), pentru localizările, superioare, şi trapez, umeri, spaţiul interscapulovertebral, pentru localizările inferioare. Adesea traiectul iradierii durerilor corespunde topografiei radiculare.

Examenul obiectiv poate pune în evidenţă o poziţie antalgică cu înclinarea permanentă a capului. Mobilitatea activă şi pasivă a segmentului cervical (în special înclinarea laterală) este limitată şi dureroasă, palparea maselor musculare şi a inserţiilor evidenţiază uneori o sensibilitate remarcabilă. De mare utilitate este căutarea punctelor sensibile situate la nivelul apofizelor transverse, capul fiind într-o uşoară rotaţie contralaterală (79).

Avînd în vedere complexitatea anatomică a segmentului cervical şi particularităţile sale lezionale în cadrul procesului degenerativ, tabloul manifestărilor subiective şi obiective se poate individualiza în cîteva forme clinice.

Scanned with OKEN Scanner

CERVICALGIA DE ORIGINE ARTICULARĂ

Cervicalgia de origine articulară debutează de obicei printr-un episod acut de torticolis, unic sau recidivant, după intervale libere de durată variabilă. În evoluţie se poate instala un fond dureros continuu cu predominanţă matinală.

Examenul obiectiv evidenţiază limitarea unor mişcări şi contractură musculară, de obicei asimetrică.

Examenul radiologic poate evidenţia uncodiscatroza sau artroza vertebrală posterioară.

CERVICALGIA MUSCULOLIGAMENTARĂ

Cervicalgia musculoligamentară debutează de obicei insidios şi are o evoluţie progresivă survenind mai frecvent la persoane cu o anumită labilitate psihică şi/sau antrenate în profesiuni sedentare, care reclamă poziţia şezîndă prelungită (muncă la birou). Unul dintre factorii favorizanţi frecvent întîlniţi este tulburarea de statică a coloanei dorsale (cifoza rotundă, consecutivă bolii Scheuermann, care antrenează o hiperlordoză cervicală compensatoare).

Un număr de bolnavi prezintă tulburări psihice (anxietate, depresie, tulburări de memorie), descrise sub numele de sindrom nevrotic vertebral.

SINDROMUL CERVICOBRAHIAL

Sindromul cervicobrahial (cervicobrahialgia) se datorează compresiunii radiculare prin nodulii discoosteofitici sau hernierea nucleului pulpos

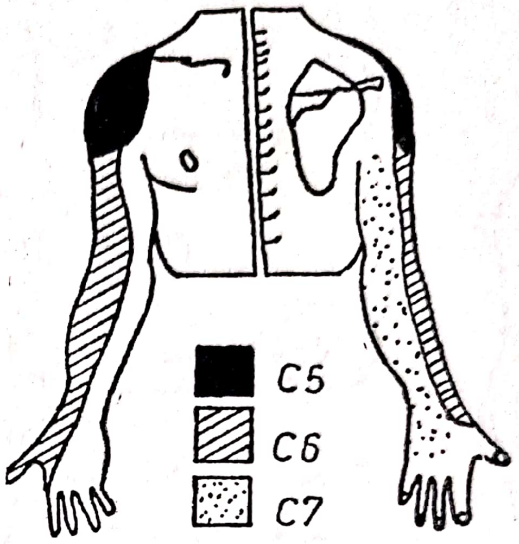


Fig. 67 Topografia durerii în sindromul cervicobrahial

la nivelul găurilor de conjugare C_5, C_6 şi C_7.

Durerea este percepută profund la nivelul cefei, umărului şi maselor musculare ale braţului şi antebraţului; de cele mai multe ori exclusiv sau predominant unilateral, accentuată de mişcările active sau pasive ale capului *(Fig. 67)*. Palparea profundă evidenţiază sensibilitatea difuză, mai accentuată la nivelul proeminenţelor osoase. Paresteziile şi tulburările reflexelor, de obicei, lipsesc (101). În formele avansate, însoţite de leziuni radiculare, pot fi recunoscute simptome neurologice de tip radiculomotor şi radiculosenzitiv (44, 126).

SINDROMUL CERVICOCEFALIC

Sindromul cervicocefalic (19) include un complex de manifestări datorate compresiunii arterei vertebrale (insuficienţă vertebrobazilară) şi filetelor simpaticului cervical posterior (sindromul cervical posterior Barré-Lieou).

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este dominat de cefalee, asociată cu o serie de tulburări cum ar fi: tulburările vizuale, acufenele, vertijul, disfagia etc., care se manifestă spontan sau sînt provocate de mişcările de rotaţie ale capului. Obiectiv pot fi evidenţiate contractura musculară (trapezul şi muşchii paravertebrali) şi punctele sensibile (vîrful mastoidei şi punctul Arnold). Regimul tensional în circulaţia cerebrală este adesea modificat.

Ca investigaţii utile în diagnostic se recomandă, în afara radiografiei coloanei cervicale, care evidenţiază osteofitoza uncovertebrală şi interapofizară, arteriografia vertebrală, în măsură să stabilească cu certitudine existenţa, sediul şi gradul compresiunii arteriale (16).

SINDROMUL VERTEBROCARDIAC

Sindromul vertebrocardiac (cardiovertebral) este întîlnit, în practică, la bolnavi cu artroze cervicale inferioare şi dorsale superioare. Se admite că discopatia segmentului de tranziţie cervico-dorsală se poate manifesta prin toracodinii heterotopice (40), a căror sferă de extindere include regiunea precordială şi marginea internă a membrului superior, imitînd, pînă la identitate, localizarea şi iradierea durerii de origine coronariană.

Ca regulă generală, aceste dureri nu apar la efort, nu cedează la repaos şi nu sînt însoţite de modificări ale ECG; în schimb se poate recunoaşte o relaţie cu cervicartroza pe baza accentuării lor la mobilizarea capului şi a efectului favorabil al tratamentului bolii. În ciuda acestei diferenţieri, se recunoaşte posibilitatea asocierii unei coronaropatii cu blocajul vertebral cervico-dorsal (98), situaţie cunoscută în clinică sub numele de intricare vertebro-coronariană.

MIELOPATIA CERVICALĂ

Mielopatia cervicală poate fi consecinţa unei cervicartroze foarte avansate. Bolnavii se plîng la început de parestezii ale mîinilor, însoţite de scăderea forţei musculare, simptome care pot interesa deopotrivă şi membrele inferioare. În formele tipice se evidenţiază un sindrom neurologic care include manifestări de tipul neuronului motor periferic la membrele superioare şi o paraparezâ spastică. Examenul radiologic (radiografia şi medulografia) evidenţiază bombări discoosteofitice importante, care se proiectează în canalul medular.

TRATAMENT

Tratamentul cervicartrozei simple vizează în primul rînd suprimarea durerii şi contracturii musculare şi, în al doilea rînd, fortificarea musculaturii regionale în scopul de a stabiliza coloana şi a reda mişcărilor amplitudinea normală.

Baza tratamentului medicamentos rămîne asocierea antiinflamatoarelor, antialgicelor cu decontracturantele, la care se asociază frecvent anxiolitice şi psiholeptice din cauza manifestărilor psiho-nevrotice frecvent întîlnite la aceşti bolnavi. Infiltraţiile cu novocaină şi preparate cortizonice sînt recomandate mai ales la nivelul inserţiilor mus-

Scanned with OKEN Scanner

culare dureroase şi mai puţin în regiunea apofizelor transverse sau la nivelul articulaţiilor vertebrale posterioare unde există riscul lezării arterei vertebrale.

Fizioterapia destinată tratării artrozelor cervicale include: aplicaţii calde superficiale (raze infraroşii, aer cald, împachetări etc.), urmate de masaje şi exerciţii active, în afara fazelor acute. Tracţiunile cervicale (elongaţiile) sînt deosebit de eficace, mai ales dacă există fenomene de compresiune radiculară (79). În ultima vreme se insistă, din ce în ce mai mult, pentru aplicarea tracţiunilor intermitente şi a măsurilor ortopedice (coliere din plastic sau ghips uşor) în tratamentul cervicartrozei. Repausul nocturn al bolnavilor va fi asigurat cu capul sprijinit pe o pernă triunghiulară.

Tratamentul chirurgical este rezervat unor cazuri de hernii discale (metoda Cloward), mielopatiei cervicale (laminectomie) şi sindromului Barre-Lieou extrem de grav (ablaţia osteofitelor) (22, 54).

6.8. DORSARTROZA

Cu toate că studiile radiologice efectuate în rîndul populaţiei generale au evidenţiat frecvent manifestări degenerative la nivelul coloanei dorsale, relaţia lor cu simptomatologia clinică nu este clară (62). Ca problemă clinică, discartroza dorsală se prezintă ca şi o cauză frecventă de disconfort la persoane de vîrstă medie sau avansată, mai ales dacă se asociază cifoza rotundă, consecutivă osteocondritei juvenile (boala Scheuermann).

Durerea se localizează de obicei la nivelul peretelui toracic posterior, de o parte sau de ambele părţi a liniei mediane şi uneori iradiază anterior spre piept şi abdomen, imitînd suferinţe ale viscerelor toracice şi abdominale (103). Localizările înalte (D_1—D_4) ale procesului artrozic pot evolua cu dureri precordiale, care ridică problema de diferenţiere faţă de angina pectorală (98), în timp ce localizările joase (D_8—$_{12}$) dau adesea dureri cu iradiere în regiunea lombară sau sacrală superioară. Durerile sînt intensificate de efort (ridicarea sau transportul greutăţilor), atitudini postulare vicioase, tuse sau strănut şi evoluează cu intensificări şi remisiuni periodice. Factorii agravanţi sînt de obicei de natură profesională.

Durerea de origine discală la acest nivel (protruzie sau herniere) atinge intensităţi maxime (dorsalgo).

La examenul obiectiv se constată limitarea dureroasă a mişcărilor (în special extensia forţată), sensibilitate la percuţia apofizelor spinoase dorsale şi mai rar contractură musculară.

Tratamentul episoadelor acute beneficiază de utilizarea antialgicelor curente, cu toate că simpla aplicare de căldură şi repausul nocturn pe un pat tare sînt suficiente pentru ca durerea să cedeze în cîteva zile. Ca tratament de durată se recomandă com-

Scanned with OKEN Scanner

baterea obezității și evitarea atitudinii de aplecare înainte pentru a diminua *stress*-ul de flexie al coloanei, alternarea activității cu perioade de repaus în decubit dorsal pe un suport ferm în timpul zilei, exerciții de extensie, eventual purtarea unor suporturi spinale posterioare (tip Jones sau Taylor) sau corsete ușoare. În cazuri extreme se recurge la tratamentul chirurgical: fuziunea operatoare a segmentului (101).

6.9. LOMBARTROZA

FACTORI CAUZATORI

Boala degenerativă a discurilor intervertebrale și articulațiile interapofizare ale coloanei lombare este principala cauză a lombosciatalgiei, atît de frecvent întîlnită în practica medicală cotidiană (24). Situația este explicabilă dacă se au în vedere particularitățile anatomice ale segmentului lombar, dotat cu o mare mobilitate și, în același timp, încărcat postural, și multiplele acțiuni externe care se pot exercita asupra lui: efortul fizic, atitudini vicioase (profesionale, prin obezitate, sedentarism și slăbirea musculaturii abdominale etc.), traumatisme, factori nocivi meteorologici (frigul, umezeala) etc.

TABLOU CLINIC ȘI FORME CLINICE

Ca și în cazul altor localizări ale artrozei vertebrale, corelația între modificările anatomice evidențiabile radiologic și simptomatologia clinică, este slabă, totuși se poate recunoaște o oarecare relație între substratul lezional și principalele forme clinice de manifestare: a) lombalgia cronică, b) lumbago acut, c) radiculalgiile de origine lombară, care se pot manifesta izolat sau se pot combina în evoluția unui caz dat.

LOMBALGIA CRONICĂ

Lombalgia cronică este forma de manifestare curentă a discopatiei lombare în stadiul ei inițial, fără protruzia sau hernia nucleului pulpos. Durerea este localizată la nivelul regiunii lombare și rareori are tendința să iradieze în fese și membrele inferioare, de obicei de o singură parte. Uneori durerea lombară lipsește și bolnavul o percepe exclusiv în aceste zone de iradiere.

În evoluție, suferința poate îmbrăca două aspecte, acela al unui fond dureros continuu și atenuat, peste care se suprapun exacerbări ocazionale, sau de atacuri acute repetate, separate de intervale complet asimptomatice. În ultima eventualitate, după o evoluție de mai mulți ani, se remarcă o tendință de diminuare a intensității durerii în perioadele sale de manifestare dar și persistența unui fond de disconfort lombar. Caracteristica esențială a durerii în această formă este accentuarea sa la efortul

Scanned with OKEN Scanner

static şi intensificarea matinală cu ocazia ridicării din pat şi a primelor mişcări (114). Exacerbările durerii în discopatia cronică pot să îmbrace caracterul de lumbago acut.

La examenul obiectiv se constată diminuarea lordozei lombare şi limitarea mişcărilor de flexie, dar mai ales de extensie forţată, ale segmentului lombar, care sînt însoţite de durere. Pentru evidenţierea durerii provocate de hiperextensie se utilizează următoarea manevră: bolnavul este culcat în decubit ventral, examinatorul plasează baza palmei drepte la un anumit nivel al regiunii lombare şi în acelaşi timp execută o mişcare de ridicare a trunchiului cu antebraţul stîng trecut în regiunea pectorală. Percuţia apofizelor spinoase este de asemenea dureroasă şi au fost descrise o serie de puncte sensibile în funcţie de localizarea predominantă a discartrozei (69).

La examenul radiologic se pot constata, în unele cazuri, (incipiente) relaţii normale, dar adesea pot fi puse în evidenţă modificări discartrozice cu îngustarea spaţiilor intervertebrale (mai frecvent L_4—L_5 şi L_5—S_1) şi grade variate de osteofitoză.

LUMBAGO ACUT (HEXENSCHUSS, ACUTE STUCK BACK)

Lumbago acut poate fi forma de manifestare a exacerbărilor dureroase ale lombalgiei cronice, dar şi prima formă de suferinţă la un subiect pînă atunci aparent sănătos. În mare se consideră că lumbago acut corespunde discopatiei în faza de protruzie a nucleului pulpos. Se mai admite ca mecanism operativ leziunea capsulei articulaţiilor interapofizare şi chiar creşterea bruscă a hidratării discului intervertebral.

Debutul este acut, adesea la cîteva zile după o activitate fizică neobişnuită, cu durere atroce localizată la nivelul regiunii lombosacrate şi fesiere, mai frecvent bilateral. De obicei există simptome premonitorii, dar declanşarea atacului acut poate fi legată de o mişcare bruscă cum ar fi aplecarea înainte sau răsucirea în pat. Impotenţa funcţională este aproape completă, bolnavul fiind imobilizat.

La examenul obiectiv se constată o discretă scolioză contralaterală (cînd durerile domină într-o parte), contractura masei musculare paravertebrale, şi sensibilitate în puncte situate la nivelul proeminenţelor osoase (creasta iliacă, spina iliacă postero-superioară, apofizele spinoase lombare inferioare) şi ligamentele interspinoase. Durerea este accentuată de percuţia coloanei (45). Mişcarea de ridicare a membrului inferior extins, dacă este efectuată lent, este rareori blocată sub 60°. Fenomenele acute cedează în cîteva zile, persistînd acuze lombare moderate timp de aproximativ 2 săptămîni, excepţional pînă la o lună.

RADICULALGIILE DE ORIGINE LOMBARĂ (SINDROMUL DE COMPRESIUNE RADICULARĂ LOMBARĂ)

Au, de cele mai multe ori, ca substrat hernia discului intervertebral sau consecinţele mai îndepărtate ale acesteia *(Fig. 68)*. Topografia durerilor şi semnele neurologice de acompaniament sînt condiţionate de nivelul, direcţia şi volumul herniei nucleului pulpos. Cele mai frecvente situaţii întîlnite în practică sînt ne-

Scanned with OKEN Scanner

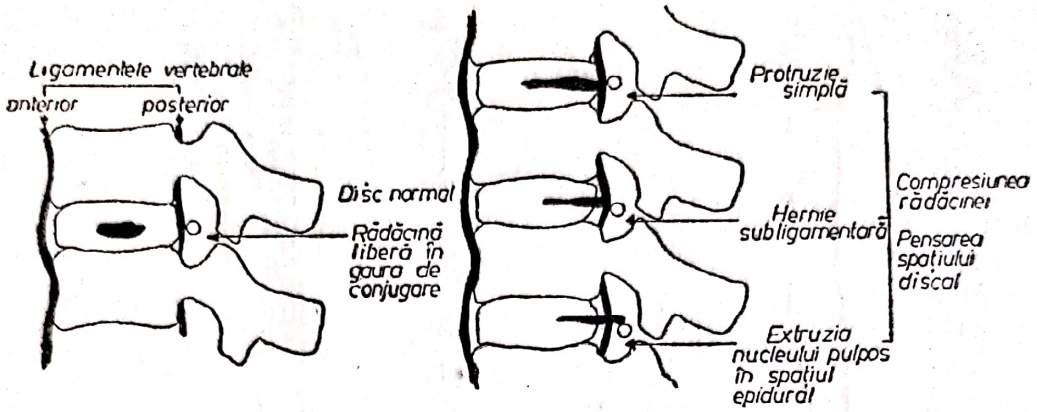


Fig. 68 Cauzele radiculalgiilor lombare de origine discală

vralgia sciatică (hernia posterolaterală L_4—L_5 şi L_5—S_1), nevralgia crurală (hernia posterolaterală L_3—L_4 şi/sau L_2—L_3) şi sindromul caudal sau al „cozii de cal" (hernia centrală posterioară) (13, 100).

Cu toate că prolapsul nucleului pulpos este un proces lent, care are loc într-un lung interval de timp, manifestarea clinică corespunzătoare îmbracă un caracter acut legat de obicei de intervenţia unui factor mecanic capabil să rupă inelul fibros al discului. La persoane în vîrstă sau cu discopatie evidentă preexistentă este suficientă o solicitare mecanică aparent minoră pentru a realiza hernia, dar atunci cînd ea se produce la un tînăr, este, de obicei, consecinţa unei solicitări brutale: traumatism (căderea pe fese sau în picioare), efortul de ridicare a unor greutăţi mari şi chiar puncţia lombară. Conflictul discoradicular implică, în afara elementului mecanic şi unul inflamator: edemul şi congestia rădăcinii comprimate şi a învelişurilor sale.

Debutul suferinţei este brusc cu dureri intense în regiunea lombosacrată, care iradiază în membrul inferior, de cele mai multe ori pe traiectul nervului sciatic *(Fig. 69)* uneori numai parţial (sciatica „amputată"). Durerile pot creşte în intensitate în interval de cîteva ore de la momentul instalării şi iradierea se dezvoltă uneori progresiv paralel cu intensificarea lor. Tusea, strănutul, efortul de defecare şi manevra Valsalva accentuează lombosciatalgia (simptomul lui Dejérine).

Durerea profundă are o topografie radiculo-vertebrală şi se însoţeşte de hiperestezie cutanată şi parestezii (senzaţie de arsură, furnicături, înţepături) în dermatomerul corespunzător, uneori şi în cele imediat învecinate. De menţionat că uneori durerea corespunde segmentului imediat inferior celui la care a apărut hernia discală şi că o singură hernie poate realiza compresiunea a două rădăcini învecinate.

Bolnavul este imobilizat în atitudini antalgice diferite preferînd de obicei decubitul dorsal sau contralateral (pe o suprafaţă tare) cu membrul inferior afectat în uşoară flexie. Lordoza lombară apare ştearsă şi adesea este prezentă o scolioză cu înclinare homo- sau contralaterală, mai evidentă la uşoara aplecare înainte şi compensată de segmentele învecinate ale coloanei (atitudine „în baionetă"). În ciuda acestei modifi-

Scanned with OKEN Scanner

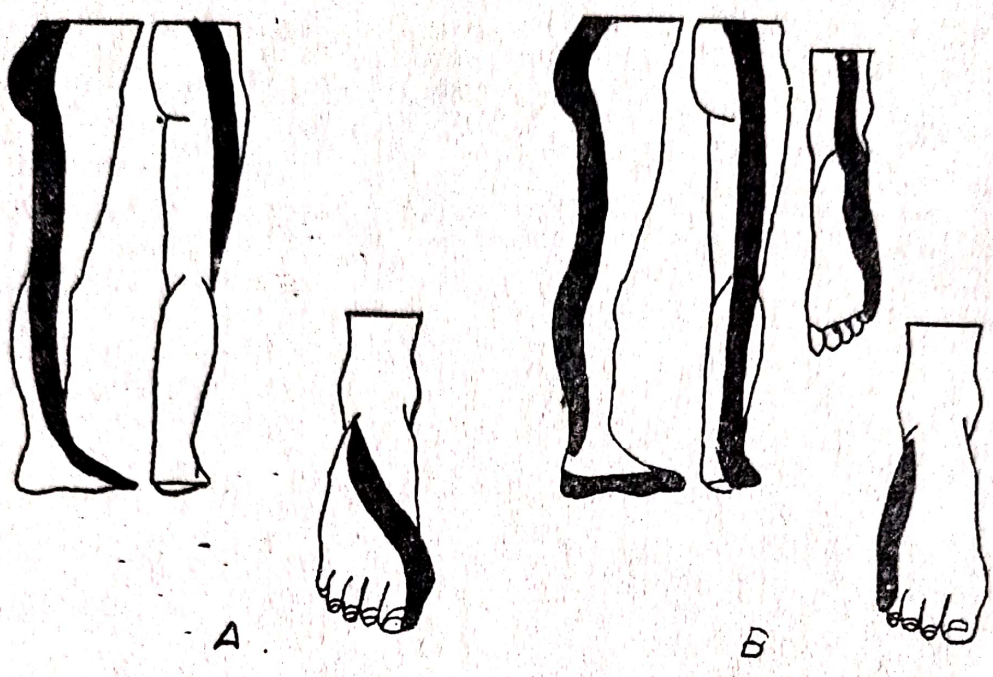


Fig. 69 Schema iradierii durerii în nevralgia sciatică prin suferinţă radiculară L_5 (A) şi S_1 (B)

cări, bazinul rămîne întotdeauna orizontal (semnul lui Vanzetti).

Mişcările coloanei în segmentul lombar sînt extrem de dureroase şi limitate de contractura musculară. De obicei flexia şi extensia sînt aproape imposibile în faza acută, în timp ce înclinarea laterală şi rotaţia sînt relativ libere. Percuţia apofizelor spinoase în regiunea herniei discale este extrem de dureroasă şi se evidenţiază durere la palpare în punctele lui Valleix, expresie a hiperalgeziei muşchilor şi tendoanelor inervate de rădăcina comprimată (113): *(Fig. 70)*

- punctul lombar (unghiul sacrovertebral),
- punctul sacroiliac (spina iliacă postero-superioară),
- punctul iliac (mijlocul crestei iliace),
- punctul fesier (între tuberculul sciatic şi marele trohanter),
- punctul femural (mijlocul feţei posterioare a coapsei),
- punctul popliteu (mijlocul spaţiului popliteu),
- punctul peronier (înapoia capului peroneului),
- punctul maleolar (înapoia maleolei externe),
- punctul metatarsian (faţa dorsală a piciorului în primul spaţiu metatarsian),

Manevrele de elongaţie ale sciaticului accentuează durerile (34):

- semnul lui Lasegue: apariţia sau intensificarea durerilor la ridicarea membrului inferior întins (examinatorul ridică cu o mînă călcîiul iar cu cealaltă exercită o uşoară presiune asupra genunchiului),
- varianta Bonnet: combinat cu adducţia coapsei.
- varianta Goldflam-Bragard: combinat cu flexia dorsală a piciorului,
- varianta lui Wartenberg: combinat cu rotaţie internă,

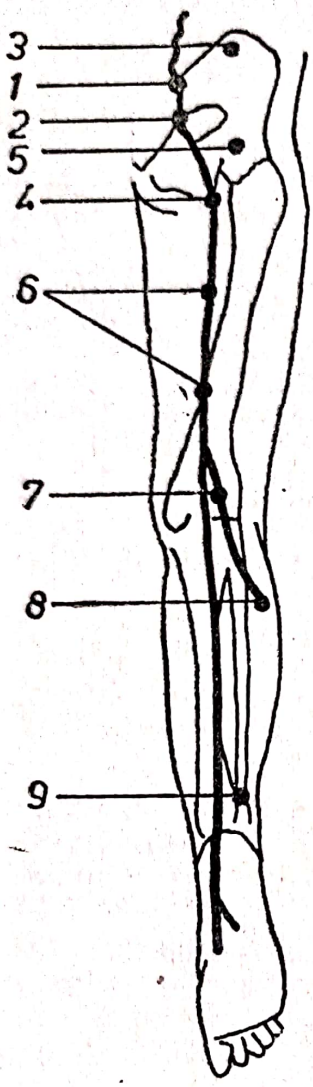


Fig. 70 Puncte sensibile în nevralgia sciaticului: 1)—lombar, 2)—sacroiliac, 3)—iliac 4)—fesier, 5)—trohanterian, 6)—femurale, 7)—popliteal, 8)—peronier, 9)—maleolar

• varianta lui Stewart: combinat cu presiune deasupra plicii popliteale,

• varianta lui O'Connell (*droptest*): accentuarea durerii la căderea membrului inferior extins,

• semnul lui Bechterew: imposibilitatea de a extinde membrul inferior bolnav cînd extremitatea indemnă este întinsă, şi invers,

• semnul lui Gowers: durere la flexia dorsală puternică a piciorului,

• semnul lui Linder: durere lombară şi sciatică la flexia pasivă a capului, bolnavul fiind în poziţie culcată (varianta lui Neri) sau aşezat, cu membrele inferioare întinse.

Semnele neurologice care se pot dezvolta ca urmare a unei acţiuni compresive exprimate asupra rădăcinilor lombare ale nervilor rahidieni sînt redate în *tabelul nr. 26* reprodus după SHARP (102).

O menţiune deosebită merită sciatica paralizantă, care evoluează cu deficit motor al grupurilor musculare anterioare şi laterale ale membrului inferior. De cele mai multe ori deficitul motor se instalează brusc în cursul evoluţiei unei lombosciatici hiperalgice. Bolnavul prezintă semne neurologice corespunzătoare şi tulburări ale mersului: pe călcîie (L_5) (semnul talonului lui Alajouanine-Thurel) sau pe vîrfuri (S_1) (semnul Chiray-Roger).

SEMNE RADIOLOGICE

Examenul radiologic al coloanei lombare (centrat) evidenţiază modificări la nivelul discului intervertebral (pensarea spaţiului discal unilateral sau în totalitate) şi semnele radiologice comune ale spondilartrozelor în general. În cazuri deosebite, cînd diagnosticul nu este cert, se poate recurge la tehnici de mielografie cu substanţă de contrast sau discografie gazoasă (13, 46).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 26

Semnele neurologice ale compresiunii rădăcinilor lombare

Rădăcina	Aria de percepere a durerii profunde	Modificări senzitive	Pareză sau paralizie	Modificări ale reflexelor
L_2	Regiunea fesieră superioară şi faţa anterioară a coapsei, imediat sub ligamentul inghinal	Faţa anterolaterală a coapsei	Flexorii şi adductorii coapsei	Scăderea sau absenţa reflexului cremasterian, eventual diminuarea reflexului rotulian
L_3	Idem şi 2/3 inferioare ale feţei anterioare a coapsei	Regiunea rotuliană şi faţa internă a gambei	Extensorii gambei, flexorii şi adductorii coapsei	Diminuarea reflexului rotulian
L_4	Regiunea fesieră şi faţa externă a coapsei, genunchi şi faţa anterointernă a gambei	Faţa internă a pulpei şi gleznei	Idem, abductorii piciorului şi flexorii piciorului şi degetelor	Diminuarea sau dispariţia reflexului rotulian
L_5	Regiunea fesieră şi faţa externă a coapsei şi gambei pînă în regiunea anterioară a gleznei	Faţa externă a pulpei, faţa dorsală a piciorului şi haluce	Flexorii gambei, piciorului şi halucelui, abductorii piciorului, abductorii şi extensorii coapsei	De obicei lipsesc
S_1	Regiunea fesieră inferioară, faţa posterioară a coapsei şi gambei, călcîiul şi de obicei marginea externă a piciorului	Treimea inferioară a gambei, faţa externă a gleznei, marginea externă a piciorului şi ultimele trei degete	Flexorii plantari ai degetelor, abductorii piciorului, flexorii gambei, extensorii şi abductorii coapsei	Scăderea sau dispariţia reflexului achilian

TRATAMENT

Tratamentul lombartrozei impune aplicarea unor măsuri complexe individualizate în funcţie de forma clinică şi stadiul evolutiv al suferinţei.

În fazele acute manifestate prin lumbago sau lombosciatică se recomandă repausul absolut pe un pat tare în poziţie „în hamac" sau poziţia Schulz (decubit dorsal cu capul ridicat şi genunchii flectaţi sprijiniţi pe o pernă triunghiulară).

Pentru calmarea durerilor se utilizează antialgicele de tipul acidului acetilsalicilic, fenilbutazonei şi indometacinei, care au în acelaşi timp şi un efect de combatere a inflamaţiei radiculare şi periradiculare, care însoţeşte hernia discului intervertebral. Preparatele pe bază de escină (*Reparil*, Madaus Co) sînt creditate cu un efect similar şi ca atare sînt recomandate în această fază. Rezultate foarte bune în combaterea inflamaţiei se pot obţine prin infiltraţiile epidurale de corticoizi (124).

Combaterea contracturii musculare, indispensabilă tratamentului în primele zile ale suferinţei, beneficiază

de o gamă largă de preparate: diazepam 6—20 mg/24 h, trecid pînă la 1 g/24 h, clorzoxazon 1—2 g/24 h, clormezanonă (*Trancopal*, Whintrop) 400—600 mg/24 h, tiocolchicozid (*Coltramyl*, Roussel) 4—8 mg/24 h, cinamamidă (*Brolitène*, Medicia) 600—1200 mg/24 h, mefenezină (*Décontractyl*, Robert-Carriere) 2—2,5 mg/24 h etc. (99). Procedeele fizice (galvanizări transversale, iontoforeze cu histamină, calciu, novocaină, băi prelungite călduțe) se utilizează cu prudență după cîteva zile de la debut și vor fi suspendate la cel mai mic semn de agravare. Căldura intensă este contraindicată: *cave calor!*

După ce contractura musculară a încetat se poate aplica metoda manipulărilor vertebrale (118), destul de rar folosită la noi în țară.

În faza subacută se poate interveni prin termoterapie progresivă începînd cu căldură umedă, apoi căldură uscată, dar nu endotermie (unde scurte). Acum își găsește indicația și balneoterapia, de preferință la stațiuni cu ape termale, care posedă bazine pentru mobilizare treptată (balneokinetoterapie) și instalații pentru elongații subacvatice (Felix, 1 Mai, Geoagiu).

Aplicarea rațională a acestor măsuri terapeutice rezolvă problemele marii majorități a bolnavilor cu lombosciatică acută de origine discală. Rămîne însă un număr de cazuri în care evoluția clinico-terapeutică îmbracă forme particulare și care necesită măsuri individualizate.

Sciatica hiperalgică, rezistentă la antialgicele uzuale, utilizate la dozajul maxim, necesită uneori opiacee pentru calmarea durerilor. Bolnavii beneficiază de pe urma infiltrațiilor paravertebrale și epidurale cu cortizonice și vor fi supravegheați atent deoarece există posibilitatea instalării rapide a unui deficit motor, uneori în contextul unei evoluții aparent favorabile, manifestată prin dispariția durerilor. Formele de sciatică paralizantă, recidivantă sau „rebelă" vor fi încredințate neurochirurgului, după un interval rezonabil de timp, în care au fost epuizate toate metodele tratamentului conservativ (43).

Tratamentul de fond al artrozei lombare implică tonifierea musculaturii lombo-abdominale și evitarea factorilor din mediul extern capabili să suprasolicite segmentul lombar și să accentueze sau să accelereze procesul degenerativ discoarticular. Bolnavul va fi sfătuit să poarte la început un aparat de susținere lombară (lombostat) la care se poate renunța pe măsură ce fenomenele dureroase au cedat și s-a realizat un grad corespunzător de reeducare a principalelor grupuri musculare. Gimnastica medicală în decubit dorsal și exercițiile în piscină (eventual elongațiile subacvatice), masajul, curele termale etc. sînt metode curente ale tratamentului lomboartrozei.

Ca și tratamente de avangardă se citează administrarea intradiscală a unor enzime proteolitice (*Chymopapaina*, Baxter Labs.), cu rezultate încurajatoare (59, 123, 129).

Tratamentul chirurgical (ablația nucleului pulpos herniat urmată de chiuretaj discal) este rezervată lombosciatalgiilor rebele, recidivante, hiperalgice și paralizante (12). Grefele intersomatice sînt utile în cazuri de lombalgii cronice invalidante cu deteriorare discală majoră.

Scanned with OKEN Scanner

25) DREYFUS, P., DI MENZA, C., SELMES, G., *Les arthroses de la main*, Gaz. Méd. France, 1969, 76, 3347—3354.

26) DUȚU, A., MOTOCU, M., HÂNCU, N. etc., *Relația patogenetică între obezitate și unele artropatii*, Comunicare.

27) EHRLICH, M. G., MANKIN, H. J., TREADWELL, B. V., *Acid Hydrolase Activity in Osteoarthritic and Normal Human Cartilage*, J. Bone Jt. Surg., 1973, 55, 1068—1076.

28) EHRLICH, M. G., MANKIN, H. J., TREADWELL, B. V. etc., *Uridine Diphosphate (UDP) Stimulation of Protein-Polysaccharide Production: A Preliminary Report*, J. Bone Surg., 1974, 56, 1239—1245.

29) EICHLER, E., NOH, E., *Behandlung der Arthrosis deformans durch Beinflussung des Knorpelstoffwechsels*, Orthop. Praxis, 1970, 6, 225—230.

30) ENISLIDIS, A. C., *Gewebsverteilung von Tritium-markiertem Glykosaminoglycanpolysulfat nach intra-artikularen Injektion*, Med. Welt., 1972, 23, 733—735.

31) EYLAU, O., *Intra-artikulare Arthrosen-Behandlung mit einem Mukopolysaccharidpolyschwefelsaureester*, Z. Arzt. Fortbild., 1966, 55, 3—8.

32) FARFAN, H. F., HUBERDEAU, R. M., DOBOW, H. I., *Lumbar Intervertebral Disc Degeneration*, J. Bone Jt. Surg., 1972, 54, 492—510.

33) FEYEN, H., NISSEN, H., RASCHE, H., HIEMEYER, V., *Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Fibrinolyseinhibitoren*, Z. Rheumaforschg., 1970, 29, 276—286.

34) FEIGHIN, M., *Lexicon de simptome și sindroame*, Editura medicală, București, 1967.

35) FRANÇON, F., *Koxarthrose*, Folia Rheum. Geigy, 1967.

36) FRANK, W., *Beitrag zur konservativen Behandlung von Arthrosen*, Z. Allgemeinmed., 1968, 44, 805—808.

37) GEILER, G., *Morphologie und formale Pathogenese des degenerativen Rheumatismus*, Deutsch. Gesund. Wes., 1972, 27, 1825—1832.

38) GLIGORE, V., BOLOȘIU, H. D., *Tratamentul cu Dorsilon în lombosciatica acută vertebrală și periarterita scapulo-umerală*, U.S.S.M. Cluj, Medicina internă, 30 octombrie 1974.

39) GOFTON, J. P., *Studies in Osteoarthritis of the Hip (I—III)*, Canad. Med. Ass. J., 1971, 104, 679—683, 791—799, 910—915.

40 GOSPODINOFF, A., *La discopatia cervico-dorsale*, Boll. Centro Reum., 1968, 5, 71—73.

41) GREEN, W. T., MARTIN, G. N., EANES, E. D., SOKOLOFF, A., *Micrographic Study of the Calcified Layer of Articular Cartilage*, Arch. Pathol., 1970, 90, 151—158.

42) GRIFFIT, H. S., MACPHERSON, D. A., *Hereditary Onycho-Osteo-Dysplasia Associated with Club Foot*, Scot. Med. J., 1964, 9, 474—481.

43) GROSS, D., *Zur Therapie der Lumbalen Diskushernie*, Acta Rheum. Geigy, 1965.

44) GROSS, D., *Das Zervikalsyndrom*, Folia Rheum. Geigy, 1966.

45) GROSS, D., *Die degenerativ-rheumatischen Erkrankungen der Wirbesaule*, Folia Rheum. Geigy, 1966.

46) GRUMME, T., *Diagnose und Therapie lumbaler Wurzelkompressionssyndrome*, Med. Welt., 1976, 27, 356—361.

47) GUCKELBERGER, M., *Pathologie clinique de la colonne cervicale supérieure et moyenne*, Med. Hyg., 1970, 28, 659—662.

48) GIURAUDON, C., *La biopsie de la synoviale dans le diagnostique des coxites rhumatismales et des coxarthroses*, Feuillets Prat., 1970, 35, 171—175.

49) HART, D. F., *Pain in Osteoarthritis*, Practitioner, 1974, 212, 244—250.

50) HEALEY. L. A., *Notes on Joint Diseases. Rheumatoid Arthritis or Osteoarthritis?* Northwest Med., 1970, 425—426.

51) HOWELL, D. S., *Degenerative Enzymes in Osteoarthritic Human Articular Cartilage*, Arthr. & Rheum., 1975, 18, 167—177.

52) JAGER, M., *Die konservative Behandlung der Arthrose*, Acta Gerontol., 1973, 3, 97—103.

53) JULKUNEN, H., KARAVA, R., VILJANEN, V., *Hyperostosis of the Spine*

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII

6. REUMATISMUL ABARTICULAR

Reumatismul abarticular (sau extraarticular), cunoscut în literatura de limbă engleză şi sub denumirea de fibrozită, reuneşte suferinţe de origine în parte necunoscută, localizate la nivelul părţilor moi ale trunchiului şi membrelor (11). Această formă de manifestare a suferinţei ţesutului conjunctiv se caracterizează prin durere, sensibilitate locală şi tumefiere, însoţite adesea de contractură musculară de vecinătate, responsabile de limitarea capacităţii funcţionale. Starea generală nu este în general afectată.

Clasificarea reumatismului abarticular după MIEHLKE (32) cuprinde:

- bursite;
- tendinite (tenosinovite), tendinoze şi entesopatia;
- fasciite;
- miozite (mialgii);
- nevrite (nevralgii);
- paniculite;
- periartrite.

În ce ne priveşte am preferat să includem la acest capitol şi prezentarea algodistrofiilor, care aparţin de fapt grupului osteoartropatiilor trofice, din cauza unor manifestări clinice comune şi a afectării cu predominanţă a structurilor periarticulare.

7.1. BURSITELE

Termenul de bursită defineşte inflamaţia structurilor conjunctive permanente sau accesorii care se dezvoltă în regiunile unde tendoanele, muşchii sau chiar pielea alunecă pe un plan dur subiacent (burse sau burse sinoviale). Aşa-numitele bursite nespecifice, datorate unor factori mecanici sau termici, trebuie diferenţiate de „bursitele reumatice", care sînt secundare unui proces inflamator sau degenerativ articular.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere anatomopatologic, bursitele se traduc printr-un proces inflamator nesupurativ, cu tendinţă la calcifiere.

În bursita acută se constată dureri (uneori cu caracter dramatic) care apar spontan, la mişcare sau la palparea regiunii şi pot fi confundate cu manifestările clinice ale unei artropatii din vecinătate. Formele cronice evoluează cu simptomatologie locală mai atenuată dar cu tendinţă la hipertonie musculară reactivă, urmată de imobilizare, uneori prelungită, şi retracţie capsulară. După FENZ (19), bursita evoluează constant cu o hipoestezie insulară la nivelul pielii supraiacente.

Higromele sînt saci mucoşi dilataţi, plini cu lichid, care se localizează cu predilecţie la nivelul cotului şi genunchiului.

Teoretic, procesul inflamator poate interesa oricare din cele peste 300 burse sinoviale cunoscute. Cele mai frecvente sînt însă bursitele umărului (56,5%), după care urmează genunchiul, şoldul, cotul şi călcîiul.

Tratamentul bursitelor beneficiază de pe urma puncţiilor evacuatoare urmate de instilaţie de cortizonice, rareori fiind necesară exereza chirurgicală.

7.2. TENDINITE (TENOSINOVITE), TENDINOZE ŞI ENTESOPATIA

Teaca sinovială a tendoanelor (vaginala) este foarte asemănătoare, ca structură, burselor şi, împreună cu tendonul, pot fi sediul unor modificări inflamatoare sau degenerative.

TENOSINOVITA

Tenosinovita se manifestă sub formă acută sau cronică fiind determinată de obicei de traumatisme, eforturi mari ale segmentului, inflamaţie sau un alt proces articular din vecinătate. Teaca sinovială a tendonului prezintă o exsudaţie seroasă, serofibrinoasă sau chiar purulentă, care se manifestă clinic prin durere spontană accentuată de mişcări şi palpare, eventual (în formele acute supurate) tumefierea şi roşeaţa ţesuturilor moi supraiacente (12). Depunerea de fibrină în tecile tendoanelor poate produce prin frecare în timpul culisării nişte crepitaţii care pot fi palpate sau auzite. Această formă a tenosinovitei localizată la nivelul umărului realizează de cele mai multe ori ceea ce în clinică se numeşte „umărul crepitant".

Tenosinovita cronică stenozantă De Quervain este o formă specială a tenosinovitei traumatice, întîlnită mai ales la copii la nivelul degetelor prevăzute cu oase sesamoide (lungul flexor şi scurtul extensor al policelui) (32). Suferinţa este caracterizată prin stenoza progresivă a tecii sinoviale, printr-un proces de

Scanned with OKEN Scanner

hiperplazie conjunctivă fără manifestări inflamatoare aparente. Clinic se manifestă printr-o durere instalată brusc sau insidios, localizată la nivelul apofizei stiloide radiale, cu iradiere spre police şi antebraţ, intensificată de mişcare sau palpare. Mişcarea de flexie şi opoziţie a policelui în aşa fel încît vîrful său să corespundă bazei inelarului, combinată cu flexia cubitală a mîinii, produce o durere vie la nivelul apofizei stiloide (semnul lui Soeur). Tratamentul este imobilizarea policelui, infiltraţii locale cu hidrocortizon şi fizioterapie. În caz de eşec se recomandă intervenţia chirurgicală care constă în rezecţia tecii tendinoase îngroşate, stenozantă.

Tendinoza defineşte prezenţa îngroşărilor nodulare (noduli tendinoşi), palpabile sau vizibile la nivelul tendoanelor flexorilor degetelor mîinii (în ordinea frecvenţei: policele 50%, inelarul, mediul, indexul) şi tendonului lui Achille. Etiologia suferinţei nu este cunoscută, dar se bănuieşte intervenţia unor factori ca: microtraumatismele de natură profesională (pianişti, violoncelişti etc.), tenosinovita sau interpoziţia unui sesamoid. Leziunea caracteristică este prezenţa unui nodul fibrocartilaginos la nivelul tendonului, însoţită de o uşoară reacţie inflamatoare a tecii în zona corespunzătoare.

Din punct de vedere clinic se constată o tulburare particulară a mişcării: la început flexia este liberă, pentru ca la un anumit grad de mişcare a falangei a II-a pe prima să se producă oprirea. Dacă se forţează, flexia devine brusc completă ca şi cum s-ar fi depăşit un obstacol („deget în resort"). Este momentul în care pacientul simte durere şi/sau percepe un zgomot mai mult sau mai puţin net. Extensia este încă mai dificilă şi uneori bolnavul o ajută cu mîna opusă (46). Evoluţia suferinţei este în general favorabilă şi s-au citat chiar vindecări spontane. În unele cazuri se recomandă cu succes intervenţia chirurgicală (ablaţia nodului tendinos).

Xantomatoza tendinoasă, de cele mai multe ori asimptomatică, dar cu modificarea conturului anatomic al regiunii, a fost descrisă ca tipică în cadrul hiperlipoproteinemiilor tip II şi III, iar recent şi în tipul IV (18).

ENTESOPATIA

Entesopatia include, sub un anume generic, un număr de suferinţe de origini diferite care interesează inserţiile musculotendinoase. Diferitele forme clinice se realizează în funcţie de localizare sau de natura leziunilor: forma fibroasă se localizează cu predilecţie la nivelul zonei de tranziţie musculotendinoasă, în timp ce forma calcifiantă (osifiantă) interesează zona de joncţiune tendoosoasă. Cauza cea mai frecventă a entesopatiei este efortul traumatizant de origine profesională sau sportivă (17).

Clinic, durerea se localizează la nivelul unei suprafeţe osoase bine delimitate şi iradiază în masele musculare învecinate. Bolnavul percepe o intensificare a durerii la mişcări obişnuite, întotdeauna aceleaşi, pe care dealtfel încearcă să le evite. Inserţiile tendinoase şi masele musculare sînt sensibile, mai ales cînd palparea este combinată cu acţiunea de opoziţie la mişcarea caracteristică. Examenul radiologic, negativ în formele recente, poate evidenţia, în stadiile avansate, reacţia periostală sau calcifierea intratendinoasă. Evoluţia

Scanned with OKEN Scanner

este marcată cu perioade de ameliorare sau chiar de falsă vindecare. Formele clinice mai cunoscute ale entesopatiei sînt: epicondilita *(tennis elbow)* epitrochelita, epitrohaterita şi politendinita rizomelică a vîrstnicilor („boala calcifierilor tendinoase multiple") (26, 45).

Tratamentul conservativ al entesopatiei prevede: repausul segmentului sau chiar imobilizarea lui, infiltraţii locale cu doze mici de corticoizi, cu remanenţă tisulară mare, fizioterapie (ultrasunet sau ionizări) cu substanţe medicamentoase (hidrocortizon, salicilaţi, săruri iodate), tratament antienzimatic local *(Zymofren)* (43). Antialgicele pe cale generală sînt administrate numai în formele extrem de dureroase. Metodele chirurgicale se indică mai ales în cazul epicondilitei (21).

7.3. BOALA DUPUYTREN (retracţia aponevrozei palmare, aponevrozita palmară, contractura Dupuytren)

Boala Dupuytren este definită ca şi contractura în flexie a unuia sau mai multor degete ale mîinii, determinată de retracţia aponevrozei palmare şi a expansiunilor sale digitale.

Cauza bolii nu este cunoscută; au fost incriminaţi ca factori predispozanţi vîrsta înaintată, sexul (predominanţă netă la bărbaţi în proporţie de 9/1), ereditatea, boli preexistente (nevralgia cervicobrahială, algodistrofia membrului superior) sau asociate (epilepsia, diabetul zaharat, alcoolismul cronic, ciroza hepatică) (3, 44). Majoritatea autorilor sînt de acord cu rolul factorului cronic traumatic. De remarcat că recent au fost semnalate anomalii cromozomiale în culturile de fibroblaşti din fascia palmară (6) şi chiar în cele limfocitare.

Din punct de vedere anatomopatologic, boala Dupuytren este caracterizată prin îngroşarea şi scurtarea aponevrozei palmare cu cele patru bandelete pretendinoase, uneori numai apariţia unor noduli neretractili la acest nivel. La examenul histologic se constată modificări ale fibrelor colagene, discret infiltrat inflamator, cu celule rotunde, şi transformarea fibroblaştilor, care cîştigă aspectul unor celule contractile: miofibroblaşti (22).

La examenul obiectiv se constată, la început, mici noduli palmari uşor alungiţi, indolori (rareori apare o sensibilitate trecătoare), aderenţi de planul aponevrotic şi piele, la nivelul căror se poate produce o uşoară ombilicare, slab delimitaţi şi cu tendinţă la confluare (27). În acest stadiu nu se evidenţiază retracţii ale degetelor. Atunci cînd ele apar, interesează mai întîi ultima falangă a degetului inelar, prinzînd ulterior succesiv falangele proximale şi degetele celelalte (35). În evoluţie, retracţia poate duce la închiderea completă

Scanned with OKEN Scanner

și permanentă a pumnului, ceea ce antrenează o invaliditate majoră și expune pielea la macerare, la nivelul plicilor, din cauza igienei precare.

Boala Dupuytren se asociază relativ frecvent cu alte forme ale reumatismului abarticular (pseudochisturi sinoviale, „degete în resort") cu boala Ledderhose și cu induratia plastică a corpilor cavernoși (boala lui La Peyronie).

Tratamentul bolii Dupuytren este urmat de rezultate incerte. În stadiul nodular se indică infiltrații locale cu hidrocortizon (săptămînal timp de 3 luni), ultrasunet și tratament general cu vitamina E; care pot frîna evoluția procesului patologic, fără ca să asigure însă vindecarea (37). Roentgenterapia trebuie aplicată cu prudență, din cauza riscului de radiodermite grave. Stadiul retractil beneficiază, în parte, de măsuri chirurgicale paliative (aponevrotomia) și radicale (aponevrectomia), care sînt în măsură să redea funcția mîinii cu toate că eșecurile, complicațiile și recidivele, nu sînt deloc rare (28).

7.4. BOALA LEDDERHOSE
(retracția aponevrozei plantare, aponevrozita plantară)

Boala Ledderhose este omoloagă bolii Dupuytren, cu care dealtfel se asociază relativ frecvent, și prezintă caracteristici histologice și histochimice comune. Examenul obiectiv pune în evidență o îngroșare nodulară a aponevrozei plantare, predominant la nivelul marginii interne a piciorului. În stadiile avansate este realizat de obicei aspectul de „picior boltit", care antrenează tulburări de mers și împiedică bolnavul să poarte încălțămintea obișnuită.

Tratamentul este similar cu al bolii Dupuytren.

7.5. MIOZITE (MIALGII)

Durerea, scăderea forței musculare și atrofia fac parte din tabloul de manifestare al mai multor boli care fac domeniul de preocupări al reumatologiei, în special colagenozele: dermatomiozita și polimiozita, lupusul eritematos diseminat, poliarterita nodoasă, poliartrita reumatoidă etc.

Scanned with OKEN Scanner

Există însă situații în care miozita, cu aspectul său clinic, electric, histologic și biochimic-enzimatic caracteristic (40), apare ca o suferință aparent izolată.

MIOZITA ACUTĂ EPIDEMICĂ

Miozita acută epidemică (boala din Bornholm) este datorată infecției cu virusul coxsckie. Survine după o perioadă de incubație de 2—4 zile, în timpul verii, cu predilecție în țările baltice, și se manifestă printr-un episod febril bifazic însoțit de mialgie și contractură, localizate la nivelul abdomenului superior și spatelui. Foarte caracteristică este durerea „în centură", provocatoare de dispnee.

MIOZITA ALERGICĂ FEBRILĂ

Miozita alergică a fost descrisă de MIEHLKE (32) ca un tablou clinic dramatic, însoțit de alterări histologice zonale cu sediul în musculatura striată (degenerescență fibrinoidă și infiltrație celulară de vecinătate). Episodul descris s-a instalat la cîteva zile după administrarea de salicilați și a fost rapid și complet regresiv.

MIOZITA OSIFIANTĂ PROGRESIVĂ

Miozita osifiantă progresivă apare ca o boală eredofamilială rară, cu debut în copilărie, care se stabilizează, din punct de vedere evolutiv, la vîrsta adultă, manifestîndu-se prin dureri musculare și contractură fixată. Radiologic se constată depunerea sărurilor de calciu în mușchi, tendoane și fascii, mai ales în regiunea cefei și a umerilor avînd o tendință de progresiune centrifugă.

POLIMIALGIA REUMATICĂ

Polimialgia reumatică (pseudopoliartrita rizomelică a lui Forestier) debutează brusc prin dureri vii, senzație de rigiditate și contractură musculară, localizată mai ales la nivelul centurilor, tipică fiind accentuarea acuzelor dimineața. Boala interesează mai des femeile adulte sau în vîrstă, este însoțită de accelerarea importantă a VSH și evoluează fără modificări histologice. Patogenia nu este cunoscută, dar se semnalează asocierea frecventă cu arterita temporală Horton (10) (Vezi capitolul 3.4).

SINDROMUL „OMULUI RIGID"

Sindromul „omului rigid" *(stiff man syndrome)*, boala Moersch-Woltman) este o suferință rară de origine necunoscută, caracterizată printr-o contractură permanentă, progresivă și ireversibilă a musculaturii lombare și a extremităților. Contractura nu cedează nici în somn și se accentuează în paroxisme la excitanți din mediul înconjurător (zgomot).

Scanned with OKEN Scanner

7.6. SINDROMUL CANALULUI CARPIAN

Sindromul se realizează prin compresiunea nervului median în canalul carpian şi apare de cele mai multe ori ca o consecinţă a tenosinovitei proliferative a flexorilor. Alte mecanisme incriminate sînt deformarea planşeului osos sau îngroşarea ligamentului inelar anterior al pumnului, de cele mai multe ori secundare artropatiilor din vecinătate sau traumatismelor (31). A fost semnalată asocierea cu epicondilita umerală şi suferinţele degenerative ale coloanei cervicale (30).

Suferinţa începe cu acroparestezii nocturne (furnicături, arsuri, înţepături), cu tendinţă de localizare în teritoriul palmodistal al nervului median (eminenţa tenară, police, index, median şi jumătatea laterală a inelarului) (34). Obiectiv se constată tulburări de sensibilitate şi motricitate în zona corespunzătoare, parestezziile intensificîndu-se la manevra de presiune (semnul lui Alajouanine) sau percuţie (semnul lui Tinel) a nervului median şi la flexia sau extensia forţată a pumnului (4).

Tratamentul cu cele mai mari şanse de succes se bazează pe infiltraţia nervului median la nivelul canalului carpian. Formele vechi şi avansate beneficiază de pe urma degajării medianului din procesul compresiv (2, 29).

7.7. SINDROMUL CANALULUI TARSIAN

Sindromul canalului tarsian, descris în anul 1962 de către KECK şi LAM, este produs prin compresiunea nervului tibial posterior şi a ramurilor sale în canalul calcanean situat deasupra maleolei interne. Cauza compresiunii este de obicei greu de determinat, dar se incriminează următorii factori posibili: traumatismele, tulburările statice de tipul piciorului plat, procese scleroase de origine inflamatoare, ecteziile venoase etc. (5).

Clinic, sindromul dureros este caracterizat la început prin acuze cu caracter de arsură sau prin parestezii localizate la nivelul plantei, degetelor şi uneori partea inferioară a gambei. Mai tîrziu, se pot evidenţia tulburări de sensibilitate în teritoriul nervului tibial posterior: călcîi, plantă, degete (cu excepţia feţei dorsale a primelor două falange). Rareori se poate pune în evidenţă o uşoară infiltraţie retromaleolară şi numai excepţional se palpează o induraţie fuziformă la acest nivel. Presiunea asupra nervului este dureroasă, mai ales dacă, concomitent, se plasează un garou la nivelul gambei sau se menţine piciorul în pronaţie forţată (16).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în infiltraţii locale cu doze mici de corticoizi în asociaţie cu anestezice locale, cu scopul de a combate edemul care este considerat ca factor primitiv sau secundar în compresiune. Intervenţia chirurgicală constă în eliberarea nervului tibial posterior şi a ramurilor sale din aderenţele care îl înconjoară, de obicei la nivelul tendonului flexorului halucelui (9).

7.8. METATARSALGIA MORTON

Metatarsalgia Morton se datorează nevromului nervului interdigital şi se caracterizează prin dureri instalate brusc sau progresiv, de tip nevralgic, percepute la nivelul plantei în dreptul articulaţiilor metatarsofalangiene III sau IV cu iradiere spre faţa laterală a degetelor. Durerile apar la mers sau după ortostatism prelungit şi cedează la repaus sau scoaterea încălţămintei. Regiunea este sensibilă la presiune şi uneori se poate evidenţia o zonă de hipoestezie pe faţa laterală a degetelor (14).

Tratamentul conservativ va avea în vedere corectarea eventualelor tulburări de statică ale piciorului, care sînt incriminate de unii autori în realizarea metatarsalgiei. Infiltraţiile cu hidrocortizon, cu ajutorul unui ac fin, pe cale plantară sau dorsală, sînt de obicei suficiente pentru a face să cedeze crizele dureroase. În caz de eşec, se recurge la electrocoagularea sau excizia nevromului plantar (16).

7.9. CELULITA

Celulita este o suferinţă a ţesutului celular subcutanat care apare predominant, dar nu exclusiv, la femeile obeze. Din punct de vedere anatomopatologic se constată o acumulare de grăsime în adipocite şi hiperhidratarea substanţei fundamentale. Retenţia hidrică este dependentă de depolimerizarea substanţei fundamentale printr-un mecanism enzimatic condiţionat de influenţe poliendocriniene.

Cînd celulita apare la persoane obeze, se manifestă clinic sub forma unei inflamaţii dureroase a tegumentului şi ţesutului celular subcutanat, pielea este moale şi cu aspect satinat, iar la ridicarea plicii cutanate, capătă un aspect caracteristic de „coajă de portocală". Durerile pot fi

Scanned with OKEN Scanner

şi spontane şi îmbracă caracterul de presiune. Manifestările generale asociate sînt: astenia, hipotensiunea arterială, laxitatea articulară, mialgiile şi durerile articulare sau osoase. Celulita la persoane slabe, mai puţin frecventă, se manifestă ca o hipodermită circumscrisă sub forma unui placard indurat de consistenţă păstoasă. Semnul „cojii de portocală" este reprezentat şi în acest caz.

Tratamentul celulitei include: dieta hipoglucidică — hipocalorică, cu conţinut bogat în proteine şi vitamine, masajul, psihoterapia şi infiltraţiile sau ionizările locale cu thiomucază (23).

7.10. PANICULITA FEBRILĂ (boala Pfeiffer–Weber–Christian)

Denumită şi paniculită nodulară febrilă recidivantă nesupurată, boala este rară şi apare cu predilecţie la persoane adulte de sex feminin. Este caracterizată prin accese febrile şi apariţia de noduli subcutanaţi diseminaţi. Concomitent sînt prezente fenomene neuromialgice, artralgii difuze, cefaleea, astenia şi starea generală alterată. Boala evoluează în puseuri cu succesiune neregulată, separate de perioade de remisiune clinică completă.

Nodulii dermo-hipodermici sînt răspîndiţi mai ales la nivelul membrelor inferioare (coapse, fese şi gambe), au dimensiuni variabile (între 1—10 cm diametru) şi manifestă o tendinţă netă de grupare, confluenţă şi transformare în adevărate placarde indurate. Pielea supraiacentă este hiperemică, iar palparea evidenţiază, de obicei, o sensibilitate vie. Dispariţia nodulilor în interval de 1—2 săptămîni este urmată de o scleroatrofie hipodermică cu valoare de diagnostic retrospectiv (24). În timpul puseului, VSH este accelerată şi se înregistrează anemie şi leucopenie. Unele cazuri evoluează cu pozitivitatea testelor serologice pentru evidenţierea factorului reumatoid (42).

Ca variantă clinică a paniculitei se descrie lipogranulomatoza subcutanată Rothman-Makai (25). Se pare că ambele boli sînt apropiate colagenozelor, deşi unii autori le consideră „hipodermite reumatice".

7.11. PERIARTRITA SCAPULOUMERALĂ

Periartrita scapuloumerală, sau periartropatia scapuloumerală (48), defineşte un sindrom dureros însoţit de limitarea mişcărilor braţului, fără semne de afectare a articulaţiei scapuloumerale. Leziunile anatomice

sînt multiple şi interesează bursele umărului (în special subacromiodeltoidiene), tendoanele (biceps şi supraspinos), inserţiile şi oasele adiacente, justificînd apartenenţa suferinţei la grupul reumatismelor abarticulare. Nu există în general un paralelism între simptomatologia clinică şi manifestările evidenţiabile radiologic şi chiar anatomopatologic (13).

Periartrita scapuloumerală apare mai frecvent la sportivi (aruncători îndeosebi), după traumatisme ale umărului (luxaţii, contuzii), pe un teren favorizat de vîrstă şi factori profesionali. Suferinţa realizează mai multe forme clinico-radiologice:

„UMĂRUL DUREROS" SIMPLU

„Umărul dureros" simplu este caracterizat prin dureri locale, percepute îndeosebi anterior şi lateral, care apar la mişcare (abducţia şi rotaţia externă a braţului, ridicarea umărului) şi decubit homolateral. Bolnavul percepe durerea mai ales în cursul unor activităţi cum ar fi pieptănatul, încheierea nasturilor, ridicarea obiectelor pe o etajeră. La examenul obiectiv umărul este de volum normal, mişcările nu sînt limitate, dar provoacă durerea (mai ales la începutul şi sfîrşitul abducţiei). Abducţia braţului cu cotul flectat la 45° provoacă durere şi senzaţia trecerii peste un prag (semnul lui Dawbarn).

Radiologic, articulaţia este normală, uneori se evidenţiază mici calcifieri în spaţiul subacromial, ca semn al suferinţei tendinoase.

Substratul lezional al acestei forme este tendinita scurţilor rotatori ai umărului şi/sau a tendonului lung al bicepsului (15).

Tratamentul constă din repaus relativ, antialgice, infiltraţii locale cu novocaină şi acetat de hidrocortizon (maximum 4 şedinţe, la interval de cîte 7 zile), aplicaţii calde, diatermie şi în final exerciţii fizice blînde.

„UMĂRUL DUREROS" SUPRAACUT

Este caracterizat prin durere de intensitate deosebit de puternică instalată brusc, care împiedică somnul şi orice mişcare a braţului. Adesea există ca semn obiectiv tumefierea umărului, ceea ce ridică probleme de diferenţiere faţă de artrita acută cu această localizare.

Forma supraacută a „umărului dureros" poate apare ca şi manifestare independentă, sau ca şi o complicaţie a formei precedente într-un anumit moment al evoluţiei. Substratul lezional este bursita subdeltoidiană, care adesea este determinată de migrarea unei calcifieri tendinoase. În acest caz, calcifierea, observată anterior la examenul radiologic, dispare.

Tratamentul constă din repaus, aplicaţii locale reci, antiinflamatoare în doze mari (indometacină sau fenilbutazonă), miorelaxante, eventual infiltraţia şi „spălarea" bursei subacromiale (39).

„UMĂRUL BLOCAT"

Această formă a periartritei scapuloumerale este caracterizată prin durere (mai accentuată noaptea) şi limitarea rapidă a mobilităţii active

Scanned with OKEN Scanner

şi pasive (îndeosebi abducţia braţului şi retropulsia), care antrenează disabilitate pronunţată. În fazele avansate, durerea poate să lipsească. Conturul umărului nu este modificat, dar palparea spaţiului deltopectoral sau subacromial este dureroasă.

Substratul morfologic al „umărului blocat" este capsulita retractilă (13), consecinţă evolutivă tardivă a unei algodistrofii reflexe (vezi algodistrofiile). Examenul radiologic evidenţiază osteoporoza difuză a capului umeral, iar artrografia opacă arată volumul redus al cavităţii articulare.

Ca şi tratament se recomandă mobilizarea progresivă, perseverentă, sub protecţie cu antialgice, masaj, fizioterapie (ultrascurte, ultraviolete, împachetări cu parafină), infiltraţii cu novocaină şi suspensii de corticoizi (subacromial, tendonul lung al bicepsului, capsula articulară) (7), mobilizare sub anestezie (20). Roentgenterapia va fi aplicată numai în cazuri excepţionale, la bolnavii cu contraindicaţii pentru antialgice (47). Rezultate bune au fost citate după infiltraţii locale cu antienzime, dibencozid, extrase de tendon, ca şi prin acupunctură (33).

„UMĂRUL PSEUDOPARALITIC"

Sub această denumire este cunoscută forma periartritei scapuloumerale determinată de rupturi parţiale sau necroze ale tendoanelor rotatorilor, care antrenează un dissinergism funcţional al acestora faţă de deltoidul integru (Ravault). La examenul clinic se constată pseudoparalizie de rotaţie externă (mişcarea pasivă este liberă) asociată sau nu cu manifestări caracteristice „umărului dureros simplu" şi evoluţie posibilă spre „umărul blocat" (15).

Aspectul radiologic este tipic: ascensiune importantă a capului umeral (poziţie subacromială), care suferă un proces de remodelare devenind sferic şi înglobînd trohanterul.

Tratamentul coincide cu al „umărului dureros", dar rezultatele sînt slabe.

7.12. ALGODISTROFIILE

Algodistrofiile sînt sindroame dureroase însoţite de tulburări vasomotoare şi trofice care interesează oasele, articulaţiile şi structurile periarticulare ale membrelor, cu respectarea cartilajului. Primele cazuri au fost descrise de SÜDECK, în anul 1900, sub aspectul unei atrofii osoase inflamatoare a piciorului pe care LERICHE o numeşte „osteoporoză algică". După termenul de „reumatism neurotrofic", introdus de RAVAULT, algodistrofiile au mai fost citate şi sub alte denumiri: algoneurodistrofii, sindroame algodistrofice (reflexe sau simpatice), distrofii reflexe neurovasculare etc.

Scanned with OKEN Scanner

Cauzele algodistrofiilor sînt greu de evidenţiat din pricina intervalului liber de săptămîni sau luni care se scurge între acţiunea factorului declanşator şi apariţia primelor manifestări sau diagnosticul corect (1). Printre factorii incriminaţi se numără: traumatismele osteoarticulare şi nervoase locale sau la distanţă, infecţiile (panariţiu, flegmon, zona zoster), vasopatiile acute (flebita, arterita), afecţiunile viscerale toracice (infactul miocardic, pericardita, leziunile cardio-aortice, neoplasmul bronhopulmonar, tuberculoza etc.) sau craniene (meningoencefalite, tumori cerebrale, accidente vasculare) etc. Printre algodistrofiile de origine metabolică se înscriu cele determinate de tratamentul îndelungat cu barbiturice („reumatismul gardenalic"), isoniazidă şi diabetul zaharat.

În afara cazurilor citate există şi alte algodistrofii zise „iatrogene" care apar ca urmare a unor manopere cum ar fi toracoplastia, encefalografia gazoasă, arteriografia cerebrală, electroşocurile etc. (8). În aproximativ 15—33% din cazuri, cauza algodistrofiei nu poate fi descifrată (algodistrofii criptogenetice).

Patogenia algodistrofiilor rămîne obscură. În ipoteza, avansată încă de LÉRICHE, factorul cauzator ar declanşa un arc reflex vegetativ care determină o lipsă de control a vasomotricităţii locale (vasoconstricţie, apoi vasodilataţie cu stază şi deschiderea anastomozelor arteriovenoase) urmată de hiperosteoclastoză, edem al părţilor moi (tendoane, capsulă şi chiar membrana sinovială) şi, în cele din urmă, scleroza retractilă a capsulei şi aponevrozelor. Se incriminează terenul „distonic"; majoritatea bolnavilor fiind anxioşi, emotivi şi peste vîrsta de 50 de ani.

Algodistrofiile realizează mai multe tablouri clinice în funcţie de localizare.

SINDROMUL „UMĂR–MÎNĂ"

Sindromul „umăr-mînă", descris de STEINBROCKER, în anul 1974, survine cu o frecvenţă egală la ambele sexe, mai ales la persoane antrenate în munci fizice grele, de regulă după vîrsta de 50 de ani, fără o cauză aparentă (30% din cazuri) sau ca o consecinţă a infarctului miocardic, discopatiile cervicale, traumatismelor şi hemiplegiilor. Suferinţa evoluează în trei faze succesive (41):

- Stadiul „cald", inflamator (1—4 luni), este caracterizat prin durere şi tumefiere care începe la nivelul umărului şi prinde după cîteva zile şi mîna. Pielea este uşor hiperemică, compresiunea proeminenţelor osoase provoacă durere, iar mişcările braţului (îndeosebi abducţia şi rotaţia externă) sînt limitate.
- În stadiul vasomotor (3—6 luni) durerile de regulă cedează manifestîndu-se în schimb o instabilitate vasculară (spasm sau vasodilataţie) însoţită de crize de sudoraţie locală.
- Stadiul atrofic, „rece", durează mai mulţi ani şi este caracterizat prin apariţia unor tulburări trofice ale pielii (pielea subţiată, sclerodactilie), muşchilor (hipotrofie musculară), capsulei şi aponevrozelor (capsulita retractilă cu „umăr blocat", retracţia aponevrozei palmare).

Evoluţia manifestărilor este extrem de capricioasă; au fost descrise cazuri severe cu intricarea manifestărilor caracteristice celor trei stadii, dar şi rezoluţii spontane în oricare

Scanned with OKEN Scanner

moment al evoluției, cu sau fără fenomene reziduale.

Manifestările biologice ale sindromului „umăr-mînă" sînt necaracteristice. Accelerarea moderată a VSH, întîlnită în aproximativ 20% din cazuri, poate fi de regulă atribuită unor factori circumstanțiali. Examenul radiologic evidențiază osteoporoza „pătată" a capului umeral și a oaselor carpului.

Tratamentul sindromului „umăr-mînă" urmărește combaterea durerii și a inflamației în stadiile inițiale (repaus, apoi mobilizare precoce, psihoterapie, salicilați, sedative, decontracturante, infiltrarea punctelor sensibile de la nivelul umărului, fizioterapie) și măsuri complexe de recuperare funcțională în stadiile avansate (mobilizare activă sau pasivă, terapie ocupațională). Cele mai bune rezultate se obțin prin administrarea pe cale generală a corticoizilor (prednison 15 mg/24 h, scăzînd doza cotidiană în funcție de răspuns) și blocarea ganglionului stelat (10 ml soluție de novocaină 0,5%, pentru prima ședință, și 20—30 ml soluție 1%, pentru următoarele) (41). Corectarea ortopedico-chirurgicală poate fi necesară. Procedee inutile sau dăunătoare: roentgenterapia, mobilizarea forțată a umărului sub anestezie.

„MINA NEUROTROFICĂ"

Sub această denumire este cunoscută afectarea izolată a mîinii în cadrul algodistrofiilor membrului superior. Suferința este de obicei de origine traumatică. În stadiul inițial domină durerea și edemul inflamator, iar în cel tardiv tulburările trofice ale pielii, mușchilor, tendoanelor și aparatului capsuloligamentar, cu retracția și fixarea degetelor în flexie („gheara neurotrofică").

ALGODISTROFIA ȘOLDULUI

Aceasta este o formă rară de algodistrofie, greu de diagnosticat din cauza sărăciei semnelor revelatoare. Debutează cu durere la flexia coapsei, care iradiază în genunchi și este accentuată de mers. La examenul obiectiv se constată limitarea mișcărilor, sensibilitatea asupra marelui trohanter și o ușoară amiotrofie a coapsei și/sau fesei. Clinic și radiologic, suferința este greu de diferențiat de fazele inițiale ale diferitelor coxopatii, în absența relației evidente cu factorul traumatic.

ALGODISTROFIA GENUNCHIULUI

Algodistrofia genunchiului este caracterizată printr-o durere progresivă, de obicei moderată, care limitează mișcările articulației. Uneori se instalează hidartroza moderată, dar de regulă singurul semn al suferinței rămîne durerea la percuția rotulei sau a condililor femurali. Evoluția este în general favorabilă, cu eventuale sechele (redoare articulară, dureri la mersul pe scări).

ALGODISTROFIA PICIORULUI

Suferința debutează de obicei la mai multe săptămîni de la un traumatism local sau de vecinătate (ge-

Scanned with OKEN Scanner

nunchi) prin dureri (adesea cu caracter de arsură), accentuate de ortostatism. Presiunea sau percuţia asupra proeminenţelor osoase şi a interliniei articulare accentuează durerea, ca şi mobilizarea articulaţiilor tarsului. Piciorul este cald şi tumefiat. Într-un stadiu mai avansat se constată redoare articulară, hipersudoraţie (plantară şi interdigitală), hipotrofia musculaturii gambei, retracţia musculară, tendinoasă şi capsulară (36).

În afara metodelor de tratament amintite, algodistrofiile beneficiază de o serie de acţiuni cu intenţie curativă: a) vasodilatatoare (dihidroergotoxină, giseofulvină 2—3 g/24 h), b) administrarea intraarterială de novocaină, c) tratament antiosteoclastic cu calcitonină (160 u/24 h, timp de 10 zile, apoi de trei ori pe săptămînă, timp de 3 săptămîni), d) betablocante etc. Kinesiterapia şi metodele de reeducare, bazate îndeosebi pe mobilizarea activă şi ergoterapie, se aplică în toate cazurile după ce durerea a cedat (38).

BIBLIOGRAFIE

1) ACQUAVIVA, P. C., SCHIANO, A., *Les algodystrophies,* Vie Méd., 1976, 34, 2761—2766.

2) ANGER, R., DIRHEIMER, Y., *La synovectomie dans le syndrome de canal carpien,* J. Méd, Strassbourg, 1976, 7, 643—645.

3) ARON, E., *Maladie de Dupuytren et alcoolisme chronique. Recherche d'un lien pathogénique avec les groupes HL-A,* Sem. Hôp. Paris, 1977, 53, 139—144.

4) BENINI, A., *Das Karpaltunnelsyndrome,* Schw. Rundsch. Med., 1974, 63, 772—781.

5) BOURREL, P., REY, A., BLANC, J. F. etc., *Syndrome du canal tarsien. A propos de 15 cas „purs" et de 100 cas „associés" à la lépre ou au diabète,* Rev. Rhumat., 1976, 43, 723—728.

6) BOWSLER-RYLEY, S., BAIN, A. D., NOBLE, J., LAMB. D. W., *Chromosome Abnormalities in Dupuytren's Disease,* Lancet, 1975, 2, 1282—1283.

7) BRÉGEON, C., *Comment je traite une périarthrite scapulo-humérale?,* Gaz. Méd. France, 1973, 80, 4613—4618.

8) BULGHERONI, M. E., PURICELLI, R., FERRARIO, A., *Una algodistrofia iatrogena, il reumatismo da barbiturici, in rapporto all'oservazione di alcuni casi,* Minerva Med., 1977, 68, 369—374.

9) CHABOT, J., *Les consultations journalières en rhumatologie,* Masson & Cie., Paris, 1965.

10) CIOBANU V., *Polimialgia reumatică* în: PĂUN, R. şi colab., *Progrese recente în medicina internă,* Editura medicală, Bucureşti, 1969, 169—171.

11) COPEMAN, W. S. C., *Non-Articular Rheumatism* in: COPEMAN, W. S. C. *Textbook of the Rheumatic Diseases,* William & Wilkins, Baltimore, 1964, 419—439.

12) DAHMEN, G., *Tendopathien, Tendovaginopathien und Bursopathien,* Münch. Med. Wschr., 1973, 115, 1945—1955.

13) DE SEZE, S., RYCKEWAERT, A., HUBAULT, A. etc., *L'epaule bloquée et ses lésions,* Rev. Rhumat., 1963, 30, 306—319.

14) DE SEZE, S., *Le syndrome douloureuse aigu du deuxième espace inter-métatarsiene,* Rev. Rhumat., 1972, 39, 495—504.

15) DELRIEU, F., SIMON, F., *Périarthrites et tendinites,* Gaze. Méd. France, 1976, 83, 3278—3296.

16) DUBOIS, J. P., *Douleurs plantaires et leur traitement,* Gaz. Méd. France, 1972, 79, 413—425.

17) DUIVONT, J. P., *La maladie des insértions tendieneuses (enthesite) chez le spor-*

Scanned with OKEN Scanner

tif, Gaz. Méd. France, 1972, 79, 3673—3680.

18) FEHER, M., MAGYAR, E., MANTEL, M., WOUTERS, H. W., *Xanthome du tendon d'Ahille. Un cas exceptionel de lipoprotéinémie du type IV jumelé avec une polyarthrite rhumatoide*, Rev. Chir. Orthop., 1975, 61, 751—754.

19) FENZ, E., *Dans Gleitsystem des Bewegungsapparates (Schleimbeutel, Sehnenscheiden) und seine Erkrankungen*, Steinkopf Verlag, Darmstadt 1963.

20) FOWLER, A. W., *Injecting the Painful Shoulder*, Lancet, 1976, 298.

21) FRIEDLANDER, H. L., FRIEDLANDER, M., *Tennis Elbow*, Clin. Orthop., 1967, 51, 109—116.

22) GABBIANI, G., MANJO, G., *Dupuytren's Contracture: Fibroblast Contractios? An Ultrastructural Study*, Amer. J. Pathol., 1972, 66, 131—138.

23) GALLIEN, M., *A propos de traitement de la cellulite*, Cah. Méd. Lyon, 1975, 51, 1097—1101.

24) GOSPODINOFF, A., *Il nodulo nella pannicolite di Weber-Christian*, Boll. Centro, Reum., 1974, 11, 26—29.

25) GOSPODINOFF, A., *Il nodulo nella malattia di Rothmann-Makai*, Boll. Centro Reum., 1974, 11, 69—71.

26) ILLOUZ, G., LIMON, J., *Épicondylalgie*, Rev. Prat., 1969, 19, 2791—2799.

27) IOANOVICH, J., WILFLINGSEDER, P., *Zur Dupuytrenischen Kontraktur*, Z. Rheumaforschg., 1973, 32, 177—184.

28) ISELIN, F., *Maladie du Dupuytren*, Gaz. Méd. France, 1972, 79, 6565—6572.

29) KENESI, C., SCHEFFER, J. C. *Le débridement chirurgical du canal carpien*, Rev. Rhumat., 1977, 44, 35—40.

30) LESLIE, C. F. M., WRIGHT, V., *Carpal Tunnel Syndrome, Humeral Epicondylitis and the Cervical Spine: A Study of Clinical and Dimensional Relation*, Brit, Med. J., 1976, 1, 1439—1442.

31) LEVEN, B., *Das traumatisch ausgeläste Karpaltunnelsyndrom*, Deutsch. Med. Wschr., 1972, 97, 1905—1910.

32) MIEHLKE, K., *Die extraartikuläre Rheumatismus* in: SCHOEN, R., BÖNI, A.,MIEHLKE, M., *Klinik der Rheumatischen Erkrankungen*, Springer Verlag Berlin — Heidelberg — New-York, 1970, 397—410.

33) MOORE, M. E., BERK, S. N., *Acupuncture for Chronic Shoulder Pain*, Ann. Int. Med., 1976, 84, 381—384.

34) NESTOR, R., *Diagnosticul bolilor reumatismale*, Editura medicală, București, 1972.

35) POJER, J., *Dupuytren's Disease, Arch.* Int. Med., 1972, 129, 561—566.

36) PORTIAS, L. H., *Les algo-neuro-dystrophies réflexes des membres inférieurs*, Sem. Hôp. Paris, 1977, 53, 133—138.

37) RODRIGO, J. J., *Treatment of Dupuytren's Contracture*, J. Bone Jt. Surg., 1976, 58-A, 380—387.

38) SANY, J., SERRE, H., *Les algodystrophies réflexes des membres. Aspects cliniques et thérapeutiques*, Sem. Hôp. Paris, 1976, 52, 503—506.

39) SIMON, L., LAGIER, C., *L'épaule douloureuse*, Rev. Méd., 1976, 36, 1975—1979.

40) SIMONS, D. G., *Muscle Pain Syndromes* I, II, Amer. J. Phys. Med., 1975—1976, 54—55, 289—311, 15—42.

41) STEINBROCKER, O., *The Shoulder-Hand Syndrome* in: HOLLANDER, J. L., *Arthritis and Allied Conditions*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, 1489—1499.

42))SCHOEN, R., *Fibrositis oder sogennanten Muskelrheumatismus*, Med. Klin., 1962, 57, 708—714.

43) SAUDAN, Y., *Traitement non opérative de l'épicondylyte aigu et chronique*, Therap. Umschau, 1977, 34, 81—87.

44) SU, C. K., PATEK, A. J., *Dupuytren's Contracture. Ist Association with Alchoolism and Cirrhosis*, Arch Int. Med., 1970, 126, 278—281.

45) TABORELLI, R., CIRINA, L., VERMELLINO, E., *L'epicondilite omerale*, Minerva Med., 1977, 68, 365—368.

46) TROYSI, A., *Tenosinoviti ed entesopatie*, Boll. Centro Reum., 1974, 11, 62—69.

47) ZILBERBERG, C., LEVEILLE-NIZEROLLE, M., *La radiothérapie anti-inflammatoare dans 200 cas de périarthrite scapulo-humerale*, Sem. Hôp Paris, 1976, 52, 909—911.

48) ZINKE, R., *Periarthropathia umeroscapularis*, Deutsch. Med. Wschr., 1974, 99, 112—113.

Scanned with OKEN Scanner

RÉSUMÉ

Chapitre I.

L'ARTHRITE RHUMATOIDE

L'arthrite rhumatoïde (AR) est une maladie inflammatoire du tissu conjonctif qui atteint en prédominance les articulations mobiles des membres par un processus inflammatoire à évolution chronique et progressive, pointée de nombreuses poussées évolutives, aboutissant à la fin à l'apparition des déformations segmentaires aux degrés variables d'invalidité. Par ses particularités cliniques, bio-humorales et radiologiques on peut la considérer comme prototype des rhumatismes inflammatoires chroniques.

L'étiologie de l'AR demeure encore inconnue. Du point de vue pathogénique, trois mécanismes sont en principe à discuter, dont la concurence semble être responsable de l'apparition de la maladie: l'hérédité, les facteurs infectieux et les troubles des mécanismes immunologiques. La synthèse des données de la littérature de ces dernières années nous permet de considérer l'AR comme le résultat d'une stimulation antigénique intense et prolongée, en premier lieu au niveau de la synoviale (facteurs infectieux, probablement un virus „lent"), qui sur le fond d'une instabilité induite de manière génétique du système immunoformateur, produirait une altération de la réponse immune de l'organisme hôte avec une augmentation de la synthèse des anticorps circulants (en premier lieu du FR) et la dépression des réactions immunes à médiation cellulaire. Il est lieu de croire que la discrépance entre les deux types de réponses immunes, communes aussi aux certaines autres maladies du collagène, tiennent à un défaut discret d'une sous-population de lymphocytes T.

Dans ces conditions, dans le milieu articulaire se voient initier toute une séquence de phénomènes capables de s'entretenir par eux-mêmes: la phagocytose des complexes immuns, l'élibération des enzymes lysosomiales phlogogènes, l'activation du système complémentaire et la génération de facteurs chémotactiques, la stimulation de la synthèse locale d'immunoglobullines, l'éliberation de lymphokines, l'action cytotoxique directe, etc.

Le processus inflammatoire commence et domine dans la membranne synoviale, caractérisé par des modifications exsudatives (congestion, oedème, exsudation et nécrose fibrinoïde), par une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse ou en foyers (souvant d'aspect nodulaire) et par la formation de tissus de granulation à tendance d'invasion du cartilage et de l'os sous-chondral (panus). Des modifications à un certain point similiaire sont d'autre part à la base des déterminations extra-articulaires.

Scanned with OKEN Scanner

L'AR atteint en prédominance la femme (rapport entre les sexes 3 : 1) avec une prévalence maxima dans la troisième et la quatrième décade. Le début est d'habitude insidieux, avec des symptomes généraux, raideur matinale, phénomènes vasomoteurs du type Raynaud, poussées de ténosynovite, arthrite modérée symétrique et persistente des petites articulations. Dans les formes atypiques, le début peut être monoarticulaire, ou polyarticulaire, avec l'atteinte des grandes articulations de manière symétrique ou à une tendence à la localisation rizomélique, ou il peut revétir également le caractère extra-articulaire, etc. La période d'état, qui commence quelques mois après le début, est caractérisée par l'augmentation de la souffrance articulaire au cours des poussées inflammatoires succéssives, lesquelles entrainent en fin de compte les altérations des cartilages bien connues, irréversibles et déformantes.

En même temps, la souffrance peut atteindre l'ensemble des structures mésenchimales de l'organisme. Les aspects articulaires les plus connus et caractéristiques se réalisent au niveau de la main et du pied.

Parmi les manifestations extraarticulaires, se trouvent: les nodules souscutanés, la myosite et la myopathie, les tendinites et les téno-synovites, la multinévrite, la vasculite, l'adénomégalie, la splénomégalie, l'anémie, la cardiopathie granulomateuse, le poumon rhumatoïde multinodulaire, etc.

L'AR peut se présenter sous quelques aspects cliniques particuliers. L'AR séronégative se caractérise par l'absence du FR circulant, sans pour autant modifier le tableau anatomo-clinique de la maladie. Le cadre de ces formes tend à la diminution, au fur et à mesure de l'apparition des nouvelles méthodes de dépistage du FR et par le perfectionnement des critères de diagnostic positif et diférentiel. L'AR „maligne" ou fulminante évolue avec un tableau clinique grave et rapidement évolutif, avec atteinte pluri-viscérale (sur le compte surtout de la vasculite généralisée) et avec des anomalies immunologiques sévères. Le rôle de la corticothérapie de long cours est encore sujet de discussions en ce qui concerne l'agravation du tableau clinique de la maladie dans sa forme commune. Le syndrome de Felty associe au tableau de l'AR, la leucopénie, la splénomégalie, l'adénomégalie. les lésions ulcéro-nécrotiques des extrémités, etc. L'AR juvénile correspondrait plutôt à un syndrome au cadre duquel plusieures entités morbides attendent encore leur individualisation.

Les anomalies biologiques dans l'AR includent: des troubles dysimmunitaires (parmi lesquels, en premier lieu, le FR circulant, mis en évidence par les réactions en usage courant, à savoir la réaction de Waaler-Rose et le F-II de Singer-Plotz), le syndrome d'inflammation et les modifications dans le liquide synovial (hypercellularité, abondance des cellules aux inclusions — ainsi dites „ragocytes" — présence du FR, la baisse de l'activité complémentaire, etc.).

Les signes radiologiques au début sont peu évocatrices, elles commencent à être caractéristiques dans les étapes relativement avancées de l'évolution.

Le diagnostic positif et diférentiel de l'AR est axé, en principe, avec toutefois de certaines nuances imposées par la pratique journalière, sur les critères bien connus de l'A.R.A.

L'objectif principal du traitement de l'AR est l'arrêt ou le prolongement de l'évolution de l'inflammation vers la distruction irréversible du cartilage articulaire. Les mesures d'ordre général incluent le repos, la diète et la psychothérapie. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui ne cessent de proliférer d'une manière peu justifiée ils commencent à être réduits en pratique à l'acide acétylsalicilique, la phénilbutazone ou l'indométhacine,

Scanned with OKEN Scanner

en raison des particularités du cas. L'usage de la cortisone dans l'AR devrait être réconsidéré: usage d'exception (seulement après l'échec des anti-inflammatoires et des sels d'or), dosage limité (au dessous de la dose de 7,5 mg prednisone en 24 h.) de courte durée. La chrysothérapie est indiquée au debut de l'AR, à condition d'un diagnostic de certitude, en doses fractionnées et couvrant une longue période. Les indications des antipaludéens de synthèse tendent vers une limitation dans ces dernières années; par contre les immunosuppréssifs (azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil), seuls ou en association, se voient de plus en plus recomander. La D-pénicillamine avec ses nombreuses actions bénéfiques dans l'AR est considérée de nos jours comme l'un des traitements de fond de cette maladie. L'experience avec les immunorégulateurs du type lévamisole est encore assez réduite, mais les premiers resultats sont encourageants.

L'attitude thérapeutique dans l'AR doit être strictement individualisée. Il est lieu de souligner que les formes de début, mono-ou oligo-articulaires bénéficient de la manière la plus évidente de la synovectomie chirurgicale précoce et des nombreuses méthodes de synoviorthèses (radio-isotopique, chimique, etc). La physiothérapie, la crénothérapie, la kinétothérapie, la chirurgie plastique et réparatrice sont autant de méthodes adjuvantes dans l'effort de récupération des polyarthritiques.

Chapitre II

MALADIES RHUMATISMALES SEMBLABLES À L'ARTHRITE RHUMATOIDE (RHUMATISMES INFLAMMATOIRES SERONÉGATIFS)

2.1. *LA SPONDYLITE ANKYLOSANTE (SA)*

La SA est une maladie chronique, d'habitude à une allure progressive, intéressant les articulations sacro-iliaques, les articulations diarthrodiales de la colonne et les tissus moux adjacents. Les formes „périphériques", avec atteinte des articulations mobiles des membres, sont de plus en plus évoquées.

L'étiologie de la SA demeure encore inconnue. L'aggrégation familiale des cas et surtout son extraordinaire association avec l'antigène HLA W_{27} sont autant d'arguments puissants en faveur du caractère génétique de cette maladie. L'on continue encore à discuter le rôle des facteurs infectieux et de certaines conditions favorisantes du milieu environnant.

Le tableau anatomo-pathologique de l'inflammation de la synoviale au cours de la SA est superposable jusqu'à l'identité à celui de l'AR. L'évolution des altérations semble toutefois être „détournée" au niveau du squelette axial par un processus de métaplasie chondroïde proliférative et calcification/ossification ligamentaire.

La SA atteint en prédominance le sexe masculin (rapport entre les sexes 5—10 : 1) à l'âge jeune. Le début est en général insidieux, avec des phénomènes généraux et des épisodes passagers de douleurs lombaires iradiant dans les fesses. La tendance de cette maladie est de progresser lentement vers les régions supérieures de la colonne. Dans les 10% des cas, la SA débute au niveau des articulations périphériques sous la forme d'une polyarthrite séro-négative. L'affection des articulations sacro-iliaques au cours de la SA, suggérée par une lombalgie „basse" peut être mise en évidence par des maneuvres de mobili-

Scanned with OKEN Scanner

sation de celles-ci (la maneuvre de „la ceinture", la maneuvre de Menell etc.) La lombalgie proprement dite et la sciatique „basculante" caractérise l'affection lombaire, mise en évidence par la réduction de la lordose physiologique, par la rigidité (test de Schoeber) et la contracture musculaire (signe de Forestièr). La région dorsale de la colonne vertébrale est intéréssée de pair avec les articulations sémi-mobiles du thorax, ce qui mène à l'apparition des troubles de la dynamique respiratoire. La limitation de la mobilité et la protrusion de le tête sont les signes de l'affection de la colonne cervicale. Les mensurations cliniques (distance doigts-sol, menton-sternum, occiput-mur, périmètre du thorax) sont très utiles pour l'appréciation du degré et des évolutions des troubles de la colonne. Dans les états plus avancés, la rigidité de la colonne est fixée par des ankyloses et calcifications des ligaments, le malade adoptant de son insu des positions particulières, la plus connue étant celle de „skieur". L'invalidité du malade frappé de SA est d'autre part accentuée par l'arthrite périphérique (20 à 30% des cas), surtout par l'atteinte coxo-fémorale. Les manifestations viscérales citées de la manière la plus fréquente sont l'iridocyclite (13% des cas) et l'insuffisance aortique (1 à 4% des cas).

Le seul apport réel au plan biologique pour le diagnostic et l'évolution de la SA, est la vitesse de sédimentation.

L'examen radiologique met en évidence des signes de sacro-iléite bilatérale symétrique, d'arthrite des articulations postérieures, de syndesmophytose, des modifications des corps vertébraux et, dans les états avancés, un aspect caractéristique en „tige de bambou" de la colonne.

Le diagnostic de la SA dans les états précoces peut être parfois difficile. Les critères de Boland et de de Sèze peuvent être utiles à cet effet. Il est à remarquer le caractère tardif des modifications radiologiques évocatrices dans certains cas. Le diagnostic de la SA bénéficie parfois de certaines méthodes adjuvantes de valeur, à savoir la typisation de HLA et la captation articulaire du téchnétium polyphosphate (surtout dans la sacro-iléite incipiente). La différence entre la SA et les autres formes de rhumatismes inflammatoires qui évoluent avec des manifestations de sacro-iléite (rhumatismes entéraux, le sindrome de Reiter, l'arthrite psoriasique et même l'AR) peut être rendue parfois difficile.

L'évolution de la SA est en général progressive, voire même capricieuse parfois. Il y a des cas de rémission temporaire ou permanente mais tout aussi bien des réactivations surprenantes d'un processus inflammatoire apparement éteint. En matière de complications, l'on doit citer des fractures d'une colonne devenue rigide, des pneumonies aigues, la tubereulose pulmonaire ou l'association avec le cancer.

Les objectifs du traitement dans la SA sont: l'amélioration immédiate des souffrances du malade, l'éteinte du processus inflammatoire et l'arrêt de l'évolution de la maladie vers des ankyloses étendues, la prévention des déformations et des positions vicieuses et/ou la correction de celles-ci déja apparues. Les moyens thérapeutiques les plus éficaces sont les suivants: un régime de repose et d'activité adapté aux possibilités du malade, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (parmi lesquels les dérivés de butazolidine ont une valeur de véritable test thérapeutique) et la röentgenthérapie. A titre de therapie d'exception, l'on doit citer les dérivés de la cortisone, les cytostatiques et la D-pénicillamine. Le traitement de la SA devra devenir l'oeuvre conjointe d'un groupe de spécialistes, au sein duquel le physio-thérapeute récupérateur et même le chirurgien, occupent chacun une place bien détérminée.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. *L'ARTHRITE PSORIASIQUE (AP)*

L'association du psoriasis avec une polyarthrite séro-négative réalise une entité distincte au sein des rhumatismes inflammatoires, qui doit être différenciée d'une AR chez un psoriasique. Les troubles métaboliques induits sur un fond génétique déterminé sont au centre de la pathogénie de cette maladie, qui continue à cacher encore de nombreuses inconnues. L'arthropathie survient dans 1 à 15% des malades porteurs d'un psoriasis cutané, pouvant précéder du point de vue chronologique la dermatose (AP „sine psoriasi" dans les 16% des cas) et revêt et général deux formes: la forme pseudo-polyarthritique (70 à 80% des cas) avec atteinte des articulations inter-phalangiennes, lésions concomitentes de psoriasis des ongles, évolution sous-aiguë ou chronique vers les déformations, ankyloses et résorbtions osseuses parfois mutilantes, ainsi que la forme spondylitique (20% des cas) avec sacro-iléite, iridocyclite et calcanéite inflammatoire. Cette dernière est l'apanage du sexe masculin (rapport entre les sexes 5 : 1) et se voit frequemment associer avec l'antigène HLA W_{27}. Le trait caractéristique radiologique de l'AP est l'apparition sur le même cliché radiologique des signes d'arthrite érosive, des ankyloses interphalangiennes distales et des images d'ostéolyse. La sacroiléite est discrète et souvent asymétrique. Le diagnostic repose en général sur l'association de l'arthrite avec des lésions typiques ou atypiques de psoriasis cutáné ou des phanères. La plupart des auteurs considèrent que dans ses états précoces, la maladie peut être favorablement influencée par un traitement énergique du psoriasis cutané. Les sels d'or sont indiqués avec prudence à cause de leur toxicité cutannée. Les dérivés de la cortisone tendent à une réduction progressive (à l'exception de leur administration intra-articulaire, qui a la valeur des applications locales sur l'évolution des lésions cutanées), tandis que les anti-paludées de synthèse sont interdits. La tendance actuelle est de traiter l'AP avec des anti-mytotiques (amétoptérine, azathioprine, azaribine) avec des chances favorables d'influencer en même temps l'atteinte cutanée et articulaire.

2.3. *„LE RHUMATISME CHRONIQUE FIBREAUX" (DU TYPE JACCOUD)*

Cette forme d'atteinte articulaire, pouvant imiter dans une certaine mesure l'AR, est considérée comme une possibilité rare d'évolution du rhumatisme aigü, par la fibrose et la distension capsulaire au niveau des petites articulations des membres, suivie par un glissement latéral des tendons des extenseurs des doigts. La maladie se voit installer lentement, progressivement, sans douleurs, à une certaine distance des poussées répétées et d'habitude sévères d'un rhumatisme aigu accompagné d'une cardiopathie constituée. A l'examen du malade, la flexion et la déviation cubitale des doigts sont à signaler, au début réductibles passivement, puis „fixées". La principale modification radiologique est représentée par la sous-luxation et la déformation „en crochet" des extrémités distales des métacarpiens au niveau de la surface radio-palmaire. La maladie est longtemps compatible avec une bonne capacité fonctionnelle de la main. Le traitement des phases avancées est ortopédique et chirurgical.

2.4. *SYNDROMES ARTHRITIQUES PÉRIODIQUES ET INTERMITTENTS*

2.4.1. L'HYDARTHROSE INTERMITTENTE

L'hydarthrose intermittente (HI) est une souffrance chronique caractérisée par des attaques périodiques d'hydarthrose iso-

Scanned with OKEN Scanner

lées des genoux, qui surviennent à des intervales réguliers (14 jours en moyenne), sans les signes locaux ou généraux d'inflammation. On connait une forme idiopathique et une forme secondaire rencontrée au cours des tableaux cliniques de certains rhumatismes inflammatoires (AR, AP, ou syndrome de Behçet). La régularité des attaques permet des actions thérapeutiques circonstancielles: la phénylbutazone, des dérivés de la cortisone, (même par voie intra-articulaire), aspiration de l'épanchement articulaire excessif.

2.4.2. LE RHUMATISME PALYNDROMIQUE

Le rhumatisme palyndromique se manifeste par des poussées (attaques) inflammatoires articulaires et/ou périarticulaires de courte durée, entièrement résolutives mais récidivantes, sans une atteinte de l'état général, accompagnées de la positivité des tests généraux d'inflammation. Sa parenté avec la maladie ainsi dite „AR épisodique" reste encore sujet de discussions, surtout que dans les 35 à 54% des cas l'évolution tend à virer par la suite vers d'autres formes contourées de rhumatismes inflammatoires, surtout vers l'AR. L'attaque aiguë se voit rapidement céder au traitement cortisonique. La prévention des attaques suivants bénéficie des sels d'or ou de la D-pénicillamine.

2.4.3. L'ARTHRITE DE LA MALADIE PÉRIODIQUE

Les manifestations des muscles et du squelette accompagnent souvant les douleurs abdominales et thoraciques au cours de la maladie périodique. D'habitude, les grandes articulations sont atteintes dans le cadre d'un tableau clinique d'arthralgies ou d'arthrite patente. L'aggrégation familiale des cas et l'origine ethnique du malade rend le diagnostic facile. Le traitement est constitué par la cortisone et la 6-mercaptopurine, avec des résultats assez pauvres d'ailleurs. La colchycine semble bénéfique dans la prévention des attaques aiguës.

2.5. *LES ARTHROPATHIES ENTÉRALES*

La rectocolite ulcéro-hémorragique et l'entérite régionale de Crohn sont accompagnées dans les 10 à 20% des cas par une olygoarthrite symétrique et modérée. tendant à atteindre les grandes articulations et dans les 5% des cas avec une atteinte du squelette axial, du point de vue clinique et radiologique identique à celle de la SA. Par différence avec les formes périphériques, la spondylite semble indépendante des fluctuations évolutives de l'entéropathie et s'associe à l'antigène HLA W_{27}. La pathogénie de ces arthrites est immunologique.

La lypodystrophie intestinale (maladie de Whipple) inclue l'arthrite comme l'une des manifestations précoces et constantes du tableau clinique (65 à 90% des cas). L'aspect revêtu est celui d'une arthralgie simple, mais également possible sous la forme des manifestations inflammatoires survenant en poussées irregulières et totalement résolutives. La maladie répond favorablement à l'antibiothérapie de longue durée.

Les arthrites aseptiques et séronégatives ont été signalées dans une séries d'infections entérales aux „Shigella", „Salmonella" et „Yersinia enterocolitica" Approximativement 20 à 30% des malades soumis aux interventions chirurgicales d'anastomose jéjuno-iléale ou jéjuno-cholique présentent par le suite des souffrances articulaires plus ou moins intenses.

Scanned with OKEN Scanner

Chapitre III

MALADIES DIFFUSES DU TISSU CONJONCTIF

3.1. *LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ*

Le lupus érythémateux disséminé (LED), prototype des maladies majeures du collagène, est une maladie à étiologie inconnue, caractérisée par des lésions diffuses du tissu conjonctif, (dégénérescence et nécrose fibrinoïdes), par la présence des anticorps auto-réactifs (surtout des anticorps anti-nucléaires), par des atteintes pluri-viscérales qui manifestent une prédilection pour la peau et les vaisseax, ainsi que par une évolution fatale pointée d'exacerbation aigues à symptomatologie polymorphe.

La maladie se voit inclure dans le domaine de la rhumatologie par ses manifestations articulaires qui sont présentes dans les 85 à 90% des cas, revêtant en principe trois aspects cliniques différents: des arthralgies simples migratrices semblables à celles du rhumatisme aigu, la polyarthrite sous-aiguë, ou la polyarthrite chronique évolutive différente de l'AR par une tendance moindre vers les déformations articulaires. Les arthrites lupiques avancées, avec un tableau biologique mixte (facteur rhumatoïde et anticorps anti-nucléaires) et l'atteinte pluri-viscérale, rendent parfois difficile la différence vis-à-vis de l'AR „maligne". Le LED peut réaliser aussi des myopathies et des neuropathies de compression („entrapment neuropathy" des auteurs anglo-saxons). Le diagnostic du LED bénéficie des critéres proposés par Cohen.

Le but du traitement du LED est de prolonger la survie du malade par une rémission clinique et biologique aussi longue que possible, soit-elle complète ou même incomplète. Les moyens les plus efficaces à cet effet sont les dérivés de la cortisone, les drogues immuno-dépresseurs (l'azathyoprine, la cyclophosphamide, le chlorambucil) et les anti-paludéens de synthèse.

3.2. *LA SCLÉRODERMIE DIFFUSE*

La sclérodermie diffuse (SD) est une maladie chronique dont l'origine demeure encore inconnue, qui se caractérise par la sclérose et l'endurcissement de la peau, accompagnée de lésions viscérales surtout au niveau du tractus digestif et des reins. Les manifestations articulaires sont rencontrées dans les 50 à 60% des cas. Les arthralgies sont précoces, fréquentes et assez peu intenses, à tendance d'atteindre les grandes articulations. Les polyarthrites chroniques (représentant 30% des cas) des états avancés de la maladie, sont caractérisées surtout par une tendence vers les petites articulations, par des signes modérés d'inflammation et l'absence des déformations majeures ou des processus distructifs articulaires, même après une évolution de plusieures années. Dans certains cas, un tableau clinique très ressemblant à celui d'une AR est à remarquer. Les aspects mutilants de la main sont dus surtout à l'acro-ostéolyse.

Le traitement de la SD est assez décourageant. La cortisone, quoiqu'incriminée dans l'aggravation de l'évolution de certains cas, semble le seul remède pouvant influencer en même temps les manifestations cutanées et articulaires. Des bons résultats ont parfois été cités avec l'azathyoprine, ou par des associations de plusieurs drogues, immunodépresseurs, antipaludéens de synthèse, griséofulvine, para-amino-benzoate de potassium, cyclophène, etc.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. *LA POLYMYOSITE*

La polymyosite (PM) représente un syndrome anatomo-clinique dont l'élément principal serait l'asthénie musculaire, auquel s'ajoutent souvant la douleur et la contracture musculaire, et les manifestations caractéristiques de l'atteinte inflammatoire du tissu conjonctif tout entier. Cette définition semble couvrir aussi les cas qui évoluent avec des manifestations cutánées évidentes, à savoir la dermato-myosite (DM) (35% des cas). L'étiologie de la PM reste encore inconnue. Son association assez fréquente avec le cancer (dans les 20% des cas) ainsi qu'avec d'autres collagénoses (dans les 10% des cas), suggère des mécanismes pathogéniques comprenant l'infection (virale?) et l'autoimmunité. Récemment, l'attention a été attirée sur la quasi-specificité des anticorps réactifs vis-à-vis du thymus foetal du veau, positifs dans les 60% des cas de PM. La maladie débute d'habitude par l'atteinte des muscles de la ceinture pelvienne (asthénie, myalgies, tuméfaction), suivie de phénomènes similaires au niveau des muscles des épaules et de la nuque. Le caractère extensif de la PM et son évolution vers l'atrophie et la contracture, handicapant le malade. L'éruption cutanée hélyotrope et surtout l'oedème de couleur rouge-violacée de la paupière supérieure sont pathognomoniques pour la DM. L'arthropathie (30 à 35% des cas), qui peut précéder des manifestations cutánées ou musculaires, revêt l'aspect d'arthrites transitoires au une forme dite „rhumatoïde". Dans le tableau clinique de la PM, plusieurs atteintes viscérales peuvent être rencontrées. Le diagnostic clinique doit être confirmé par la biopsie et l'électromyogramme. Le traitement de choix de la PM est représenté par une corticothérapie précoce, suffisante et de longue durée, associée ou pas de l'administration des immuno-dépresseurs.

3.4. *LA POLYARTÉRITE NOUEUSE ET LES SYNDROMES APPARENTÉS*

La polyartérite noueuse est définie comme une artérite segmentaire repandue, atteignant les vaisseaux de petit calibre, surtout au niveau des bifurcations, au cours d'un processus inflammatoire caractérisé dans sa phase aiguë par une dégénérescence/nécrose fibrinoïde, avec ou sans dilatation anévrismale et thrombose, suivie dans la phase réparatrice par une fibrose. La maladie se voit inclure dans un cadre plus vaste qui comprend l'angéite d'hypersensibilisation, les artérites granulomateuses (la granulomatose de Wegener, l'artérite temporale de Horton, l'artérite de l'arc aortique de Takayasu-Onishi) et les vasculites des autres collagénoses. Ces souffrances apartiennent à la rhumatologie par les manifestations d'arthrite sous-aiguë résolutive ou chronique progressive et les réactions périostales appartenant au tableau clinique. L'association de l'artérite temporale à la „polymialgia rheumatica" (la pseudo-polyarthrite rhizomiélique) est bien établie; La maladie survient chez les sujets âgés, avec une douleur et une rigidité musculaire surtout au niveau des groupes pelviens, accompagnée d'une accélération importante de la vitesse de sédimentation. Les phénomènes disparaissent promptement à la corticothérapie.

3.5. *SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN*

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une souffrance chronique d'origine autoimmune, caractérisée par la triade: kérato-conjunctivite sèche, xérostomie et manifestations générales d'une collagénose, le plus souvant l'AR. L'association de ces deux premières est connue sous le nom de „complex sicca".

Scanned with OKEN Scanner

Chapitre IV

MALADIES RHUMATISMALES D'ORIGINE INFECTIEUSE OU SUPPOSÉE INFECTIEUSE

4.1. *LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (RAA)*

L'étiologie streptococique du RAA est une réalité bien établie. Elle vient de trouver une brillante confirmation par les effects de prophylaxie de la maladie par les antibiotiques. La cause du RAA est l'infection (d'habitude pharyngiènne) au stroptocoque bêta-hémolytique du groupe A, suivie dans approximativement les 3% des malades (y interviennent d'ailleurs les facteurs héréditaires, les conditions du milieu environnant) par les manifestations organiques caractéristiques de la maladie. L'élément fondamental, prouvé de manière péremptoire dans les cas de cardite et de chorée, est la réactivité croisée des anticorps anti-stréptocociques avec les structures antigéniques de l'organisme de l'hôte.

La maladie débute en général 2 semaines après l'infection prémonitoire, avec un état fébril et des symptomes généraux, auxquels ne tardent de s'ajouter les premièrs signes des manifestations organiques. Les manifestations articulaires sont décrites de manière classique sous la forme d'une arthrite des grandes articulations au caractère migratoire et fluxionnaire, totalement résolutive spontanément. Ce tableau tend à une fréquence décroissante, consécutive à une nouvelle pathomorphose de la maladie. La cardite, fréquente au plan clinique surtout chez l'enfant et l'adolescent, est sans doute ubiquitaire du point de vue anatomo-pathologique. Sa part d'endocardite peut évoluer vers des lésions cicatricielles, qui évoluent vers la constitution de lésions valvulaires sequéllaires. Les manifestations cutannées (l'érythème marginé et les nodules de Meynet) sont rares et passagères, mais pathognomoniques. La chorée, si présente, est une manifestation tardive au cours de la crise rhumatismale. Les poussées suivantes du RAA tendent à réconstituer le tableau clinique initial. La notion d'„évolutivité" du processus rhumatismal demeure encore sujet de commentaires mais en tout cas elle dépend d'une nouvelle infection streptococique.

L'aspect biologique du RAA est essentiel pour le diagnostic et comprend: la positivité des tests pour une infection streptococique récente, le syndrome d'inflammation, ainsi que les méthodes récemment introduites pour la mise en évidence des anticorps réactifs vis-à-vis des structures antigéniques propres de l'organisme.

Le diagnostic du RAA, maladie qui se présente sous de nombreux aspects cliniques et évolutifs, se pose sur les critères bien connus de Jones, modifiés au cours des dernières années.

Le traitement du RAA tend essentiellement à éviter l'apparition des lésions au niveau du coeur au caractère définitif, ou au moins à l'arrêt de leur évolution dans un état d'avantage maximum du point de vue hémodynamique. Le repos au cours de l'attaque aigu de RAA est individualisé en raison de l'aspect clinique de la cardite. Etant donné que la malade dans cet état est théoriquement un convalescent du point de vue de l'infection streptococique, le traitement „d'héradication" aux antibiotiques est discutable, même si on l'applique par tradition. L'acide acétylsalicylique (l'aspirine) rend la durée de la crise rhumatismale plus courte; il agit de manière évidente sur l'arthrite, mais reste encore moins certain quant à son effet

Scanned with OKEN Scanner

sur la cardite. Le bénéfice de la corticothérapie demeure encore sujet de controverses à son tour, quant aux possibilités de prévéntion des lésions irréversibles du coeur. L'attitude la plus raisonable semble celle d'indiquer les corticostéroïdes seulement en présence d'une cardite (surtout aux sujets de moins de 25 ans) ainsi qu'au porteurs d'insuffisance cardiaque et dans la pancardite rhumatismale.

Les résultats de la prophylaxie du RAA par rapport à ceux du traitement curatif, se sont avérés bons par excellence. Les mesures préventives incluent la prophylaxie du RAA par le traitement précoce, intense et à long cours par la pénicilline des pharingites aux streptocoques, ainsi que la prophylaxie des crises suivantes par la prévention des nouvelles infections aux streptocoques.

4.2. *LE SYNDROME DE REITER (SR)*

L'origine infectieuse du SR est largement admise, malgrè la persistance de certaines divergences de vue sur l'agent incriminé. A l'exception des cas qui suivent une infection connue aux „Shigella", les recherches se penchent sur les agents du type „Bedsonia", qui auraient le rôle d'un „trigger" immunologique sur le fond d'une prédisposition génétique (identifiable probablement par l'antigène HLA W_{27}). Le SR est une souffrance atteignant surtout le jeune mâle (85—90% des cas) et se manifeste cliniquement par la triade urétrite, conjonctivite, arthrite (symptomes auxquels peut s'ajouter aussi une diarrhée). L'arthrite apparait approximativement 3 semaines après l'épisode de l'urétrite et/ou de la diarrhée initiale, se localise de préférence aux articulations des membres inférieurs, évolue de manière sous-aigue 2 à 4 mois et s'accompagne de talalgies et d'atrophies musculaires. L'atteinte des articulations sacro-iliaques et postérieures intervertébrales est toujours possible, ainsi que les sequelles à ce niveau ou au pied. En dehors du syndrome biologique, le laboratoire peut mettre en évidence des inclusions juxtanucléaires (coloration au Giemsa-lent), probablement de nature virale, dans les leucocytes de l'épanchement articulaire ou dans les cellules urétrales. Le traitement du SR tend à combattre l'inflammation et la prévention des récidives, dont la répétition exposerait le malade à des sequelles invalidantes. La tétracycline, par son effet favorable sur l'urétrite, se voit indiquée dans tous les cas, avec l'obligation du traitement concomitent du conjoint. L'arthrite bénéficie au plus haut degré du traitement à la phénilbutasone ou à l'indométhacine, ainsi que des instillations locales aux suspensions de corticostéroïdes. Le traitement au méthotrexate tend récemment à être considéré.

4.3. *LE SYNDROME DE BEHÇET*

Maladie d'origine inconnue, inclue de manière provisoire parmi les rhumatismes probablement infectieux, (agent virusal?), le syndrome de Behçet réunit des manifestations cliniques polymorphes (ulcérations des muqueuses buccale e génitales, des manifestations occulaires et viscérales), auxquelles l'arthrite peut être parfois associée. Les manifestations articulaires peuvent parfois revétir les formes d'une mono- ou d'une olygoarthrite modérée, persistente, ayant une prédilection pour les articulations des genoux. L'évolution intermittente acompagne d'habitude les poussées d'aphtose. Comme dans la SR, on a mis en évidence des associations avec certains antigènes d'hystiocompatibilité (HLA B_{25} et A_{28}) et les inclusions cytoplasmatiques dans les cellules de l'exsudat inflammatoire. Les résultats du traitement sont en général décourageantes.

Scanned with OKEN Scanner

Chapitre V
ARTHROPATHIES METABOLIQUES

5.1. *LA GOUTTE*

La goutte est une maladie métabolique caractérisée par une production en excès de l'acide urique et la précipitation des urates dans le tissu conjonctif, surtout dans les articulations et dans les structures péri-articulaires, y produisant des attaques aiguës récurentielles dans les états précoces et des arthritides chroniques déformantes dans les états avancés.

L'excès en acide urique résulte d'un complexe héréditaire d'anomalies enzymatiques du métabolisme des purines (la goutte primaire) ou d'une maladie conduisant à une dégradation pronnoncée des nucléoprotéines ainsi qu'à une réduction de l'excrétion rénale des urates (la goutte secondaire). La pathogénie de l'arthrite aiguë goutteuse est basée sur des phénomènes séquentiels dirigés par l'apparition des cristaux d'urates dans le liquide synovial: phagocytose, élibération d'enzymes lysosomiales, activation du facteur d'Hageman suivie par une activation des cascades de la coagulation, de la fibrinolyse et de la kininogène-kinine. La précipitation des cristaux uratiques dans les tissus (membrane synoviale, cartilages et rein) est un phénomène lentement évolutif.

L'arthrite aiguë goutteuse atteint dans les plus de 60% des cas la première articulation métatarso-phalangienne (la podagre) dans ses formes typiques, accompagneé d'une sensibilité douloureuse, et érythème, apparaissant surtout pendant le nuit decouvrant une période de quelques jours, avec rémission spontanée totale ou à la suite du traitement avec la colchicine. Les attaques suivantes, similaires, deviennent de plus en plus fréquentes, produisant à la longue des sequelles articulaires. La variante atypique de l'arthrite goutteuse est caractérisée par l'atteinte de plusieures articulations, réalisant une forme polyarticulaire ou „migratrice" de la goutte. L'arthrite goutteuse chronique est en général une conséquence tardive des attaques aigues répétées. La manifestations la plus commune serait la déformation articulaire modérée, symétrique, avec les tophi goutteaux périarticulaires et/ou auriculaires, ainsi qu'une bursite chronique. L'atteinte rénale au cours de l'évolution de la goutte est observée dans les 25% des cas. Le diagnostic se pose sur les manifestations cliniques, aspect radiologique, taux de l'acide urique dans le sang, la mise en évidence des cristaux uratiques dans le épanchements articulaires ou dans les tophi, ainsi que sur l'effet promptement efficient de la colchicine.

Le traitement de l'attaque goutteuse aiguë est basé sur la colchicine. La phénylbutasone peut également offrir de bons résultats, ainsi que l'injection intra-articulaire de dérivés de la cortisone. Les mesures thérapeutiques subséquentes tendent à assurer la prévention des attaques aiguës et du dépôt tissulaire de l'acide urique. L'on peut assurer ces conditions par le maintien du taux sanguin de l'acide urique au-dessous des valeurs de 6 mg/100 ml, à l'aide d'une diète adéquate et du traitement médical (administration préventive de la colchicine, de l'allopurinol ou du probénécid, suivant la forme clinique de la maladie).

5.2. *LA CHONDRO-CALCINOSE ARTICULAIRE DIFFUSE (CCAD)*

La CCAD est une maladie caractérisée par des dépots calcaires intra-articulaires

Scanned with OKEN Scanner

(cartilages, ménisques, membrane synoviale). Elle se présente sous la forme d'une souffrance apparamment primitive et familiale, chez les sujets âgés, tandis que chez les sujets jeunes elle est souvant associée à l'hyperparathyroïdisme, l'hémochromatose, le diabète sucré, les néphropathies chroniques et les hydarthroses post-traumatiques. La CCAD peut être asimptomatique (découverte radiologique fortuite), mais elle peut toutefois réaliser des tableaux cliniques évocateurs: la forme aiguë (pseudo-goutte), la forme sous-aiguë (pseudo-polyarthritique) et la forme chronique (pseudo-arthrosique, parfois „destructive"). La pseudo-goutte reconnait des mécanismes pathogéniques semblables à la goutte. Le diagnostic se pose sur la mise en évidence des dépots de calcium et l'identification des micro-cristaux dans le liquide synovial. Le traitement ne peut pas influencer la déposition tissulaire des sels de calcium. Les formes aiguës ne répondent pas favorablement au traitement à la colchicine, mais par contre elles bénéficient de la phénylbutasone. La corticothérapie semble agir favorablement sur l'évolution des formes sous-aiguës.

Chapitre VI

LA MALADIE DÉGÉNÉRATIVE ARTICULAIRE (LES ARTHROSES)

La maladie dégénérative articulaire représente une souffrance non-inflammatoire des articulations mobiles, caractérisée par la détérioration et l'abrasion des cartilages articulaires et l'apparition de tissus osseux de néoformation. Les modifications dégénératives des disques intervertébraux peuvent être considérées analogues. Le point de vue actuel est que la maladie représente un „vieillissement" du tissu cartilagineux en général, qui n'est pas nécéssairement dû à l'âge du malade et ne se manifeste pas exclusivement au niveau des articulations. La modification du métabolisme tissulaire est au centre du problème: synthèse accélérée des protéoglycans dans un processus aux tendences compensatrices, qui à un certain moment devient dépassé. Le mécanisme intime d'apparition de la détérioration du cartilage est à la fois biochimique (médié par les enzymes) et mécanique. Les causes qui y aboutissent sont encore mal connues. Il est probable que la maladie soit le résultat de la concurence d'un bon nombre de facteurs endogènes (hérédité, âge, facteurs endocriniens, de nutrition et de métabolisme) et exogènes (stress mécanique), qui, en totalité, représentent le „terrain arthrosique".

La maladie dégénérative articulaire réalise des aspects cliniques et radiologiques polymorphes, avec des particularités dues au siège prédominant des lésions. Le traitement doit tenir compte en grande mesure de cette situation. De manière générale, on peut faire la diférence entre l'attitude à adopter dans la phase aiguë (inflammatoire, ou „chaude") des arthroses, (repos, anti-inflammatoires, antialgiques, myorelaxants) par rapport au traitement de fond de la maladie. Concernant ce dernier, en dehors des mesures d'hygiène et de diététique, kynéto- et physiothérapie, un rôle de plus en plus grand est joué par les médicaments adréssées au mécanismes pathogéniques (extraits de cartilage, polyesters sulphuriques des muco-polysaccharides, sels des glucides aminées, inhibiteurs des enzymes protéolytiques etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Chapitre VII

LE RHUMATISME ABARTICULAIRE

Le rhumatisme abarticulaire, ou la fibrosite, comprend des souffrances hétérogènes dont l'origine est en partie inconnue, qui reconnaissent un trait commun par l'atteinte prédominante des tissus moux du tronc et des membres. Les symptomes communs sont la douleur, la sensibilité la tuméfaction et souvent la contracture des muscles locaux, entrainant une limitation fonctionnelle variable. Les formes les plus communes recontrées sont: la boursite, la tendinite, la ténosynovite, la tendinose, l'enthésopathie, la rétraction de l'aponévrose palmaire de Dupuytren ou plantaire de Ledderhose, la myosite (la myosite aiguë épidémique, la myosite allergique fébrile, la myosite ossificante progressive, la „polymyalgia rheumatica" ou la psudoployarthrite rizomiélique, le „syndrome de l'homme raide"), le syndrome du canal carpien ou tarsien, la cellulite, la paniculite fébrile, la périarthrite scapulo-humérale, etc. Les syndromes algodystrophiques, appartenant au groupe des ostéo-arthropathies trophiques, pourraient être inclues dans ce chapitre à cause des manifestations cliniques communes et des atteintes prédominantes des structures péri-articulaires.

Scanned with OKEN Scanner

SUMMARY

Chapter I

RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) is a connective tissue disease involving predominantly the mobile joints of the limbs into an inflammatory process with a chronic and progressive course. The evolution is marked by active periods finally leading to segmental deformities with various degrees of invalidity. By its clinical, biohumoral, and radiological peculiarities, RA may be considered as a model for the whole group of inflammatory rheumatisms.

The etiology of RA is unknown. From the point of view of its pathogenesis, three mechanisms are discussed as principle; their concurrence seems to be responsible in bringing about the disease: heredity, infection, and alteration of the host immune response. Synthetizing the arguments accumulated in the literature of the last years, RA may be considered as being the result of an intensive and prolonged antigenic stimulation taking place mostly in the synovial membrane (infectious agents, possibly a „slow" virus), which, on the basis of a genetically-induced instability of the immune system, brings about an alteration of the host immune reaction with an exacerbation of circulating antibodies synthesis (first of all the rheumatoid factors) and depression of cell-mediated immune mechanisms. It is believed that the discrepancy between these two types of immune responses, common also to other connective tissue diseases, is due to a certain discrete functional defect of a subpopulation of T lymphocytes. In these conditions a sequence of self-perpetuating phenomena is initiated in the affected joints: phagocytosis of immune complexes, release of lysosomal phlogogenic enzymes, activation of complement cascade and generation of chemotactic factors, stimulation of immunoglobuline synthesis, direct cytotoxic action, etc.

The rheumatoid inflammation begins and predominates in the synovial membrane characterized by exsudative changes (congestion, oedema, fibrinoid exsudation and necrosis), diffuse and focal (often nodular) lymphocyte and plasma-cell infiltration, and formation of granulation tissue with a tendency of invading the cartilage and subchondral bone (pannus). Changes up to a point similar are on the basis of the extra-articular involvement in rheumatoid disease.

RA affects predominantly females (ratio 3 : 1) with a prevalence in the third and fourth decade of life. Its beginning is mostly insidious with constitutional symptoms, morning stiffness, vasomotor phenomena of Raynaud's type, tenosyno-

Scanned with OKEN Scanner

vial bouts, moderate symmetrical, and persistent arthritis involving small joints. In the atypical forms the onset may be monoarticular, polyarticular but involving large joints without any symmetry and tendency to rhizomelic localization, extra-articular, etc. Generally, several months from the onset, an exacerbation of the arthropathy appears, progressing in the course of subsequent inflammatory periods and finally leading to the irreversible changes of the articular cartilage and the well-known deformities. At the same time the inflammatory process can extend to the other mesenchymal structures of the body. The most characteristic aspects of the joints are appearent on hands and feet. Among the extraarticular manifestations there are: subcutaneous nodules, myositis and myopathy, tendintis and tenosynovitis, "monoeuritis multiplex", vasculitis, lymphadenopathy, anemia, granulomatous myocarditis, multinodular rheumatoid lung, etc.

RA can produce some peculiar clinical aspects. Seronegative RA is characterized by the lack of circulating rheumatoid factors without major changes in the clinico-pathological picture of the disease. The frame of the seronegative RA tends to diminish due to the development of new methods for the detection of rheumatoid factors and to the improvement of criteria for positive and differential diagnosis. "Malignant" or fulminat RA shows a severe and accelerated clinical course with multivisceral involvement (especially on behalf of the generalized vasculitis) and with severe immunological abnormalities. The role the long-term corticosteroid treatment in the impairment of the clinical course of the common form of RA is still disscussed. Felty's syndrome adds to the clinical picture of a severe RA, leucopenia, splenomegaly, lymphadenopathy, ulceronecrotic lesions of the limbs, etc. Juvenile RA represents rather a syndrome: in its frame more entities await further characterization.

Biological abnormalities of RA include: immunological reactions to various antigens (e. g. rheumatoid factors), the inflammatory syndrome, synovial fluid changes (hypercellularity, abundance of "RA-cells", the presence or rheumatoid factor activity and depression of complement activity). Roetgenologic appearance at the early stages is less characteristic, but begins to become typical in advanced phases of the evolution.

Differential and positive diagnosis of RA is based as a principle on the A.R.A. criteria.

The main objective of therapy in RA is stopping or delaying the evolution of the inflammation towards the destruction of the articular cartilage. General measures include rest, diet and psychotherapy. Being the subject of a continuous and not always justified proliferation, non-steroidal anti-inflammatory agents may be resumed to acetylsalicylic acid, phenylbutazone and perhaps indomethacin, according to the case. Corticosteroid therapy in RA ought to be reconsidered in the following ways: as an exception (only in the cases unsuccessfully treated with antiinflammatory drugs and gold salts), limited posologies (below 7.5 mg prednison/24 h) and short periods of treatment. Crysotherapy in fractioned doses and for a long duration is indicated in early stages of RA with the condition of a certain diagnosis. Antimalarial drugs seem to be limited for the time being, while the immunodepressive agents (azathiorpine, cyclophosphamide, chlorambucil, single or in association), are, on the contrary, extending. D-penicillamine, with its numerous beneficial effects in RA, is considered nowadays as one of the basic treatments of the disease. Experience with immunostimulative drugs as levamisol is

Scanned with OKEN Scanner

reduced so far, but first results seem to be encouraging.

Therapy of RA must be strictly individualized. It is worth to be mentioned here that in initial phases, mono- or pauciarticular forms benefit the most of early surgical synovectomy and the numerous methods so-called "synoviorthesis" (radioizotopic, chemical). Physical therapy, plastic and reparative surgery are adjuvants in the effort of rehabilitating polyarthritic patients.

Chapter II

RHEUMATIC DISEASES RESEMBLING RA (SERONEGATIVE INFLAMMATORY ARTHRITIS)

2.1. *ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS)*

Ankylosing spondylitis is a chronic arthritis, usually progressive, involving sacroiliac and small posterior joints of the spine and the adjacent soft tissues. "Peripheral" forms, with involvement of the mobile joints of the limbs, are more and more often recognized.

The etiology of AS is unknown. Familial aggregation and especially the extraordinary association with HLA W_{27} antigen are strong arguments for the genetic basis of the disease. The role of the infectious agents and of some implications of environmental conditions are also discussed.

Pathology of AS inflammation in synovial membrane fits in to identity with that of RA. But the evolution of the changes seems to be "deviated" at the axial skeleton through a proliferative chondroidal metaplasia and calcification/ossification of the ligaments.

AS affects mainly males (ratio 5—10 : 1) at young ages. The onset is usually insidious with constitutional symptoms and episodic pains in the lumbar region irradiating to the buttocks. Later, there is a tendency of the disease to spread toward the higher regions of the spine. In 10% of the cases AS begins on the peripheral joints under the aspect of a seronegative polyarthritis. Involvement of the sacroiliac joints in AS can be recognized by „low" lumbalgia and tenderness („belt manoever", Menell's sign, etc.). „Basculant" sciatica characterizes early stages of the lumbar involvement. At the same time there are some evident objective signs: vanishing of physiological lordosis, regional stiffness (Schoeber's test), and paravertebral contracture (Forestier's sign). The dorsal region of the spine is involved concomitantly with the semimobile joints of the chest leading to disturbances in the ventilatory dinamics. Limitation of movement and protrusion of the head are consistent to the cervical involvement during AS. In advanced stages the rigidity of the spine becomes "fixed" through ankylosis and calcifications of the ligaments, the patients adopting vicious postures (e.g. "skier" position). The invalidity of the patient is impaired by the peripheral arthritis (20—30% of the cases) especially of the hip. The most often visceral manifestation in AS are iridocyclitis (13%) and aortic incompetence (1—4%).

The only useful biological investigation in the diagnosis and surveillance of AS evolution is ESR. The radiological investigation reveals signs of bilateral and symmetrical sacroiliitis, arthritis of the posterior joints, syndesmophytosis, changes of the vertebral bodies, and in more advanced stages, the characteristic "bamboo-rod" appearance of the spine.

Scanned with OKEN Scanner

The diagnosis of AS may be difficult in early stages. Of a great usefulness in the common practice are Boland's and De Seze's criteria. Attention is drawn upon the belated character of evoking X-ray signs in some cases. Diagnosis of AS benefits in such cases of some ancillary methods as HLA- typisation and joint scanning with technetium polyphosphate. Differential diagnosis of AS from other inflammatory rheumatisms evolving with sacroiliitis (enteral rheumatisms, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and even RA) may be sometimes difficult.

The course of AS is generally progressive and sometimes capricious. Temporary or permanent remissions have been described, but also surprising flare-ups of an appearantly quiescent inflammatory process. As complications are cited: fractures of the rigid column, pneumonia, tuberculosis and association with neoplasias.

The objectives of the AS therapy are the immediate relief of patient's complaints, control of the joint inflammation, stopping the evolution of the disease towards extensive ankylosis, prevention of deformities and vicious postures and/or correction of those already produced. The most useful therapeutic means are the prescription of an adequate bed-rest and activity, non-steroidal antiimflammatory drugs (among them butazolidines have the value of a true therapeutical trial) and radiotherapy. Corticosteroids, cytostatics and D-penicillamine are less indicated. The treatment of AS must be a work of a team of specialists in which physical therapist, rehabilitationist and even orthopedic surgeon have a well-designed place.

2.2. *PSORIATIC ARTHRITIS (PA)*

The association of psoriasis to a seronegative polyarthritis brings about a distinct entity in the group of inflammatory rheumatisms which needs to be differentiated from the RA in psoriatic patients. In the center of the pathogenesis of the disease, still hiding many unknown aspects, stand metabolic disturbances induced on a determinated genetic basis. Arthropathy appears in 1—15% of patients with cutaneous psoriasis, sometimes preceding chronologically the dermatosis (PA "sine psoriasi", 16% of cases). Joint disease usually appears under two forms: pseudopolyarthritic form (70—80%), with involvement of the distal interphalangeal joints, psoriatic lesions of the nails, subacute or chronic evolution towards deformities, ankylosis and bone resorbtion leading to multilations, and the spondylitic form (20%) with sacroiliitis, iridocyclitis and inflammatory calcaneitis. The latter is a characteristic of male sex (ratio 5 : 1) and appears strongly associated to HLA W_{27} antigen. The most characteristic roentgenological appearance of PA is the simultaneous presence of the same film of an erosive arthritis in distal interphalangeal joints, ankylosis and osteolysis. Sacroiliitis is discreet and often asymmetrical. Diagnosis is based generally upon the association of arthritis to the typical or atypical lesions of psoriasis on the skin or nails. The majority of the authors consider that in its early stages, the disease may be favourably influenced by intensive treatment of cutaneous psoriasis. Gold salts are indicated with caution because of their toxicity towards the skin, corticosteroids are more and more limited (except intraarticular injection which has the same value as local applications on the cutaneous lesions) and antimalarial drugs are prohibited. The up-to-date tendency is to treat PA with antimitotics (amethopterine, azathioprine, azaribine) with the opportunity of influencing concomitantly cutaneous and articular lesions.

Scanned with OKEN Scanner

2.3. „CHRONIC FIBROUS RHEUMATISM" (JACCOUD'S ARTHROPATHY)

This form of joint involvement, imitating up to a point RA, is considered to be a rare modality of evolution of rheumatic fever brought about by a fibrosis and capsular distention in the small joints of the limbs followed by a lateral sliding of the tendons of digital extensors. The disease has an insidious, progressive and painless course which follows after an interval of repeated, severe rheumatic fever attacks with established valvular defect. On physical examination a flexion and cubital deviation of the finger can be seen. This deformity is passively reductible in early stages, then it becomes "fixed". The main radiographic appearance is subluxation and 'hook" deformity of the distal extremity of the metacarpians. The disease is compatible for a long time with a good functional capacity of the hands. Advanced stages benefit surgical correction.

2.4. PERIODIC AND INTERMITTENT ARTHRITIC SYNDROMES

2.4.1. INTERMITTENT HYDARTHROSIS

Intermittent hydarthrosis is a chronic disease characterized by episodic attacks of isolated hydarthrosis of the knees appearing at regular intervals (mean 14 days) lacking the signs of local and general inflammatory reaction. An idiopathic form is described, as well as a secondary one encountered in the clinical picture of some inflammatory rheumatisms: RA, PA or Behcet's syndrome. The regularity of the attacks permits circumstantial therapeutical actions: phenylbutazone, corticostereoids in general or local administration, aspiration of the abundant joint exsudate.

2.4.2. PALINDROMIC RHEUMATISM

Palindromic rheumatism is manifested by attacks of articular and/or pariarticular inflammation of short duration, totally reversible but relapsing, without any general reaction. The relation to the socaled "episodic" RA is a subject of discussion especially considering the observation that 35—54% of the cases progress later towards other well-defined forms of inflammatory rheumatisms, especially RA. The acute attack subsides promptly to prednisone. Prevention of subsequent attacks is relieved by gold salts and D-penicillamine.

2.4.3. ARTHRITIS OF MEDITERRANEAN FEVER

Musculoskeletal manifestations often accompany the fever, the abdominal and chest pains during the attacks of Mediterranean fever. As a rule, large joints are involved in a clinical picture of arthralgia or true arthritis. Familial aggregation and the ethnic origin of the patient make diagnosis easier. In the treatment corticosteroids and 6-mercaptopurine are used with only slight results. Prevention of the attacks seems benefit by colchicine administration.

2.5. ENTERAL ARTHROPATHIES

Ulcerative colitis and regional enteritis (Crohn's disease) is accompanied in 10—20% of the cases by a symmetrical and mild oligoarthritis with a tendency to involve large joints. In 5% of cases an axial skeleton involvement similar to AS is described. Differing from the peripheral form, spondylarthritis seems to be independent of the fluctuations in the course of the enteropathy and appears associated to HLA W_{27} antigen. The pathogenesis of these arthritides is immunological.

Scanned with OKEN Scanner

Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) includes arthritis as one of the early and basic manifestations in the clinical picture (65—90% of cases). Arthralgia or definite arthritis appears in irregular and totally resolutive bouts. The disease responds favourably to long-term antibiotic therapy.

Seronegative and aseptic arthritides have been described in a series of enteral infections with „Shigella", „Salmonella" and „Yersinia enterocolitica". Approximately 20—30% of patients undergoing surgical operations of jejuno-ileal or jejuno-colic anastomosis present subsequently joint complaints of different degrees of intensity.

Chapter III

DIFFUSE CONNECTIVE TISSUE DISEASES

3.1. *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease of unknown etiology characterized by diffuse lesions of the connective tissue (degenerescence and fibrinoid necrosis), the presence of autoreactive antibodies (especially antinuclear antibodies), multivisceral involvement with a peculiary predilection for the skin and vessels, chronic and letal evolution marked by acute flare-ups with polymorpheic symptoms. The disease enters the field of rheumatology through its joint manifestations (85—90% of the patients). Three mainly different clinical forms of the joint involvement are described: simple, migratory and evanescent arthralgias similar to those seen during the rheumatic fever, subacute polyarthritis, and chronic polyarthritis differing from RA by a lesser tendency towards joint deformities. Advanced lupus arthritides with a mixed biological picture (rheumatoid factors and antinuclear antibodies) and multiple visceral involvement make the differential diagnosis difficult with „malignant" RA. SLE can also bring about myosits and entrapment neuropathy. The diagnosis of SLE benefits by the criteria proposed by Cohen. The objective of therapy in SLE is to prolong the survival of the patient by obtaining as long as possible clinical and biological remissions, either complete or incomplete. The most efficient means in this sense are corticotherapy, immunosuppressive drugs (azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil) and synthetic antimalarial drugs.

3.2. *PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS (DIFFUSE SCLERODERMA)*

Progressive systemic sclerosis (PSS) is a chronic disease of unknown origin characterited by the sclerosis and induration of the skin accompanied by visceral lesions, especially those of the digestive tract, lungs and kidneys. Joint involvement is encountered in 50—60% of the patients. Arthralgias are early and often encountered, they are mild and tend to involve the large joints. Chronic polyarthritis (30% of the cases) of the more advanced stages of the disease are characterized by a predilection to the small joints, moderate inflammatory signs, and the absence of major deformities or destruction even after many years of evolution. In some cases a rheumatoid-like appearance is described. Mutilant aspects of the hands are due especially to acro-osteolysis. The treatment of PSS is discouraging. Corticotherapy, though it was incriminated in aggravating the evolution

Scanned with OKEN Scanner

in some cases, seems to be the only means capable to influence concomitantly the cutaneous and articular manifestations. Occasionally good results have been noted with azathioprine or association of several immunodepressants, synthetic antimalarial drugs, griseofulvine, potassium paraaminobenzoate, cyclophene, etc.

3.3. *POLYMYOSITIS*

Polymyositis corresponds to a clinic and pathologic syndrome in which the main element is represented by muscular weakness, often associated to pain and contracture, and characteristic manifestations of the inflammatory involvement of the connective tissue as a whole. The definition covers also cases evolving with evident cutaneous symptoms: dermatomyositis (35%). The etiology of polymyositis is unknown. Its frequent association to neoplasias (20%) and other connective tissue diseases (10%) suggests pathological mechanisms involving infection (viral?) and autoimmunity. Recently attention has been drawn upon the quasispecificity of the antibodies reacting with foetal calf tymus (60% of cases). The disease begins usually by the involvement of the pelvic girdle (weakness, myalgia, swelling) followed by similar phenomena of the muscular groups of the shoulder and neck. The extensive character of the muscular involvement and its course towards atrophy and contracture handicaps the patient. Skin eruptions of heliotrope type and especially the oedema of a pink-violet colour of the upper eyelids are pathognomonic for dermatomyositis. Joint involvement (30—35% of cases), sometimes preceding skin and muscular manifestations, assumes the aspect of transitory arthritis or a so-called „rheumatoid" form. Different visceral involvements are also described during the polymyositis. Clinical diagnosis may be confirmed by biopsy and electromyography. The choise therapy in early stages is corticosteroid administration in sufficient dosages and for a long period, associated or not with immunosuppressive drugs.

3.4. *POLYARTERITIS NODOSA AND RELATED SYNDROMES*

Polyarteritis nodosa is defined as a segmental and widespread arteritis involving small vessels, especially at the bifurcation, into an inflammatory process characterized in its acute phase by fibrinoid degeneration (necrosis with or without dilatation and thrombosis) and fibrosis in the stage of repair. The disease belongs to a larger frame including hypersensitivity angeitis, granulomatous arteritides (Wegener's granulomatosis, temporal arteritis of Horton, aortic arch syndrome of Takayashu-Onishi) and vasculitis of connective tissue diseases. These diseases enter directly into the objectives of rheumatology through their manifestations of subacute resolutive or chronic progressive arthritides. The association of temporal arteritis to „polymyalgia rheumatica" is well established. The disease involves older people through myalgia and stiffness especially of pelvic girdle muscular groups and important acceleration of the ESR. Symptoms promptly subside to corticotherapy.

3.5. *SJÖGREN'S SYNDROME*

Sjögren's syndrome is a chronic disease of autoimmune origin characterized by the triad: xerostomy, xerophtalmy and the general manifestations of a connective tissue disease, most frequently of RA. The association of the first two elements is known under the name of „sicca" complex.

Scanned with OKEN Scanner

Chapter IV

ARTHRITIS CAUSED BY OR SUPPOSED TO OCCUR WITH INFECTIONS

4.1. *RHEUMATIC FEVER (RF)*

The streptococcal etiology of the RF is a well-established fact. It was brightly confirmed by the efficacity of prophylactic measures by the antibiotics. The cause of RF is the infection (the most frequent of the throat) by beta-hemolytic streptococci group A which is followed in about 3% of the patients (heredity and environmental factors) by the characteristic organic manifestation of the disease. There are multiple pathogenetic mechanisms in RF, the main one, as proved for carditis and chorea, is the cross reactivity of streptococcal antibodies to antigenic structures of the host.

The onset of the disease appears about two weaks later the previous infection, with fever and constitutional symptoms, associated to the first signs of organic manifestations. Joint complaints have been classically described as an acute migratory polyarthritis of the large joints subsiding totally in short time. This clinical aspect tends to become more and more infrequent corresponding to a new „pathomorphosis" of the disease. Carditis is often encountered clinically, especially in children and young people, but is probably ubicuitous from the pathologic point of view. Its endocardial component may evolve towards cicatrization leading in time to permanent valvular defects. Skin manifestations (marginate erythema and Meynet's nodules) are rare and transitory, but pathognomonic. Chorea, if present, is a belated manifestation. Subsequent attacks of RF tend to imitate the clinical picture of the first one. The notion of „evolutivity" of the rheumatic process is still a matter of debate, but it needs to be by all means connected to a new streptococcal infection.

The biological aspect of the RF is essential for the diagnosis and includes: test for the recent streptococcal infection, the inflammatory syndrome and the more recently introduced methods for the detection of antibodies reacting with homologous antigens from heart and brain.

The diagnosis of RF, a disease with numerous clinical and evolutive facets, is based on the well-known criteria of Jones and more recent modifications of them.

The main objective in the treatment of the disease is to stop the development of definitive heart lesions or, at least, to prevent their evolution at a stage of maximal hemodynamic advantage. Bed-rest in the course of the acute attack is indicated in function of the clinical signs of the carditis. As the patient in this stage is theoretically a convalescent from the point of view of the streptococcal infection, the „eradication" therapy with antibiotics is debated, but applied by tradition. Acetylsalycilic acid shortens the duration of the acute attack, influences the arthritis, but has a less certain effect upon carditis. The benefit of corticotherapy is also a subject of debate concerning the possibility of preventing irreversible heart involvement. The reasonable attitude is to indicate corticoids only in presence of carditis (especially in patients under 25 years and those with heart failure) and in rheumatic pancarditis („carditis fulminans").

The results of prophylaxy in RF have turned on, in contrast to curative treat-

Scanned with OKEN Scanner

ment, to be excellent. Preventive measures include prophylaxy of RF by an early, intenssive and prolonged treatment of streptococcal pharingitis by penicilline, and the prophylaxy of subsequent attacks by preventing new streptococcal infections.

4.2. *REITER'S SYNDROME*

The infectious origin of the Reiter's syndrome is largely admitted, though there are still divergent opinions concerning the incriminated agent. Excepting cases subsequent to established infections with „Shigella", regards are directed towards agents of „Bedsonia" type, having the role of an immunological trigger on a genetical background (identified probably by the HLA W_{27} antigen). Reiter's syndrome is a disease of the young male (85—90%) and appears clinically as a triad: urethritis, arthritis and conjunctivitis. The arthritis begins approximately 3 weaks after and urethritic or diarrheic episode, localized with predilection to the joint of lower limbs. The subacute course of 2—4 months, talalgia and muscle atrophy are the most characteristic manifestations. Involvement of sacroiliac and posterior intervertebral joints is possible, as well as sequelae there or on the feet. Besides biological syndrome, the clinical laboratory may disclose juxtanuclear inclusions („slow"-Giemsa staining), probably of viral origin, in the leucocytes from articular exsudate and urethral cells. The tehrapy of Reiter's syndrome aims at the controlling inflammation and preventing relapses, which expose the patient to invalidant sequelae. Tetracycline, with a favourable effect on urethritis, is indicated in all cases, the treatment of the sexual partener being also necessary. Arthritis benefits highly by the treatment with phenylbutazone or indomethacine, and local instillation with corticoid suspensions. Recently the treatment of Reiter's syndrome with methotrexate is considered.

4.3. *BEHCET'S SYNDROME*

Behcet's syndrome is a disease of unkown origin included provisorly into the group of possibly infections rheumatisms. It includes polymorphous clinical manifestations (bucal and genital ulcerations, ocular and visceral involvements) associated sometimes to arthritis. Joint involvement is often characterized by a moderate and persistent mono- or polyarthritis with a predilection for the knee joints. The intermittent course accompanies usually the bouts of aphthosis. As in Reiter's syndrome, association to some histiocompatibility antigens (HLA B_{25} and A_{28}) have been disclosed. Therapeutic results are generally discouraging.

Chapter V

METABOLIC ARTHROPATHIES

5.1. *GOUT*

Gout is a metabolic disease characterized by uric acid overproduction and urate precipitation in the connective tissue, mainly in joints and periarticular structures, where produces acute recurrential attacks in early stages and chronic deformant arthritides in advanced ones.

Scanned with OKEN Scanner

Overproduction of uric acid results from complex hereditary enzymatic abnormalities concerning purine metabolism (primary gout) or diseases leading to excessive degradation of nucleoprotein as well as to reduction of renal urate excretion (secondary gout). The pathogenesis of acute gouty arthritis is based on sequential phenomena triggered up by urate crystals in synovial fluid: phagocytosis, release of lysosomal enzymes, activation of Hageman's factor followed by activation of coagulation, fibrinolysis and kininogen-kinin cascades. Precipitation of urate crystals in tisues (synovial membrane, cartilage and kidney) is a slowly time-dependent event.

Acute gouty arthritis involves in more than 60% of cases the first metatarsophalangeal joint (podagra). In its typical form, pain, tenderness, joint swelling and erythema appear during the night lasting a few days and totally subsides spontaneously or after colchicine administration. Similar attacks become more and more frequent causing residual articular symptoms. Involvement of other joints, polyarticular or „migratory" forms are considered as atypical variants of acute gouty arthritis. Chronic gouty arthritis is usually a late consequence of repeated acute attacks. The most common manifestation seems to be the symmetrical mild-inflammatory joint deformity with periarticular and/or auricular tophi as well as chronic bursitis. Gouty nephropathy is encountered in 25% of cases. The diagnosis is based on clinical manifestation, radiographic appearance, hyperuricemia, identification of urate crystals in joints or tophi, and the prompt effect of colchicine.

The treatment of acute gouty attack is based on colchicine. Good results can also be obtained with phenylbutazone and intraarticular injection of soluble corticosteroid preparation. Subsequent therapeutical measures must assure prevention of acute attacks and tissular deposition of urate material. These desiderations can be obtained if the maintenance of uricemia under the limiting value of 6 mg/100 ml is assured through diet and drug therapy (preventive colchicine administration, allopurinol or probenecid, according to the clinical form).

5.2. *DIFFUSE ARTICULAR CHONDROCALCINOSIS*

Diffuse articular chondrocalcinosis is a disease characterized by the intraarticular calcium salts deposition especially in cartilage, menisci and synovial membrane. It appears in older people as an apparently primitive and familial disease, and in young patients often associated to hypoparathyroidism, hemocromatosis, diabetes mellitus, chronic nephropathies and joint trauma. The disease may be asymptomatic (accidental X-ray discovery), but may bring about evoking clinical aspects: acute form (pseudo-gout), subacute arthritis („rheumatoid-like") and chronic arthritis („osteoarthritic-like", sometimes „destructive" form). Diagnosis is based upon the discovery of calcific depositions on radiographic films and identification of microcrystals in synovial fluid. The treatment does not influence the tissular deposition of calcium salts. Acute forms do not respond to colchicine, but benefit by phenylbutazone. Corticotherapy seems to influence favourably the evolution of subacute form.

Scanned with OKEN Scanner

Chapter VI

DEGENERATIVE JOINT DISEASE (OSTEOARTHROSIS)

Degenerative joint disease represents a non-inflammatory disease of mobile joints characterized by deterioration and abrasion of the cartilage and neoformative bone tissue. Degenerative changes of the intervertebral disc may be considered analogous. The up-to-date conception is that the disease is an „ageing" of the cartilaginous tissue in general, not necessarily related to age and not manifested exclusively on the joints. In the center of the problem stands the modifications of tissular metabolism: an increase of the rate of proteoglycans synthesis in a compensatory process, being exceeded at a certain moment. The intimate mechanism of cartilaginous destruction is biochemical (enzymatically mediated) and mechanic. The causes leading to this state of affairs are not yet fully understood. The disease is probably a result of the concurrence of a large number of endogenous factors (heredity, age, endocrine, nutritional and metabolic factors) and exogenous ones (mechanic stress) which — in their totality — form the „arthrosic terrain". Degenerative joint disease brings about polymorphous clinical and radiological pictures with peculiarities in function of predominant joint sites. Therapy takes into consideration this situation. Generally, an attitude is adopted in the acute phase (inflammatory or „flared-up") of arthrosis (bed-rest, anti-inflammatory and analgesic drugs, muscle relaxants) and a basic therapy of the disease. In the framework of this latter one, besides hygienic, dietetic and physical measures, drug therapy tends to prevail with the intention of a pathogenetic treatment (cartilage extracts, sulphated polyesters of mucopolysaccharides, salts of some aminated sugars, proteolytic enzyme inhibitors, etc.).

Chapter VII

NON-ARTICULAR RHEUMATISM

Non-articular rheumatism or fibrositis unites heterologous diseases of partly unknown origin having as a common trait the involvement of soft tissues of the trunk and limbs. Their common symptoms include pain, tenderness, swelling and often muscle contracture in the vicinity, leading to different degrees of functional limitation. The most common forms described are: bursitides, tendinitides, tenosynovitis, tendinosis and enthesopathy, retraction of palmar aponevrosis (Dupuytren's disease), or of the plantar one (Ledderhose's disease), myositis (acute epidemic myositis, allergic febrile myositis, progressive ossifying myositis, „polymyalgia rheumatica", the „stiff man syndrome"), carpal or tarsal tunnel syndrome, cellulitis, febrile panniculitis, periarthritis of the shoulder, etc. Algodystrophic syndromes, belonging to the group of trophic osteoarthropathies, could be included into this chapter based on the common clinical manifestations and the predominant involvement of periarticular structures.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU

Apărut: 1978. Tiraj: 12.000+110 ex. legate. Comanda nr.: 1724. Coli de tipar: 20,75. Hîrtia: velină de 90 g/m². Format: 16/70×100.

Tiparul executat sub comanda nr. 183/1977
la Întreprinderea Poligrafică Cluj,
Municipiul Cluj-Napoca str. Brassai nr. 5—7.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner